Aus dem Institut für Immunhämatologie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
und dem Blutspendedienst Hessen
des Deutschen Roten Kreuzes

DER EINFLUSS DER INTENSIVEN PLASMAPHERESE AUF VERSCHIEDENE PLASMAPROTEINE UND GERINNUNGSFAKTOREN IM SERUM SCHWANGERER FRAUEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

NORBERT MIKULASCH
aus Rothenbergen

Frankfurt am Main
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0030

Aus dem Institut für Immunhämatologie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
und dem Blutspendedienst Hessen
des Deutschen Roten Kreuzes

DER EINFLUSS DER INTENSIVEN PLASMAPHERESE AUF VERSCHIEDENE PLASMAPROTEINE UND GERINNUNGSFAKTOREN IM SERUM SCHWANGERER FRAUEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Norbert Mikulasch
aus Rothenbergen

Frankfurt am Main
1984

Dekan:	Prof. Dr. H. J. Müller
Referent:	Prof. Dr. S. Seidl
Korreferent:	Prof. Dr. E. Halberstadt
Tag der mündlichen Prüfung:	02.11.1984

Inhaltsverzeichnis

1.0 Einleitung 1

2.0 Bau und Arbeitsweise des Haemonetics Zellseparators Modell 30 5

3.0 Patienten 7

4.0 Methoden 8

4.1 Mancini-Technik (Radiale Immundiffusion) 8

4.2 Prinzip und Durchführung des Tests 8

4.3 Statistische Auswertung 10

4.4 Bestimmungen mit standardisiertem Serum bzw. Plasma (interne Qualitätskontrolle) 10

4.5 Halbwertszeit und Molekulargewicht sowie Normalwerte der untersuchten Plasmaproteine und Gerinnungsfaktoren im Serum Nichtschwangerer 14

4.6 Normalwerte im Serum Schwangerer 15

5.0 Eigene Ergebnisse 17

5.1 Immunglobuline 17

5.1.1 Immunglobulin G 17

5.1.2 Immunglobulin A 24

5.1.3 Immunglobulin M 29

5.1.4 Zusammenfassende Darstellung der bei der Bestimmung der Immunglobuline beobachteten Veränderungen 34

5.2 Albumin 36

5.3 Transferrin 39

5.4 Fibrinogen 41

5.5 Antithrombin III 44

5.5.1 Photometrische Antithrombin III-Bestimmung 47

5.5.2 Vergleich beider Methoden 48

5.5.3 Klinische Bedeutung von Antithrombin III 49

6.0 Diskussion 50

7.0 Zusammenfassung 60

8.0 Literaturverzeichnis 62

1.0 Einleitung

Unter Plasmapherese versteht man die nach kontinuierlicher bzw. diskontinuierlicher Entnahme von Vollblut erfolgte Abtrennung von Plasma mit anschließender Reinfusion der Erythrozyten. Dadurch werden dem Spender nur die rasch regenerierbaren Plasmaproteine entzogen, während die zellulären Blutbestandteile, die im allgemeinen eine wesentlich längere Regenerationszeit benötigen, wieder zurückgegeben werden. Plasmapheresen können deshalb in kürzeren Intervallen durchgeführt werden als Blutspenden. Allerdings sind auch bei der Plasmapherese einer zu häufigen Durchführung Grenzen gesetzt. Nach den "Richtlinien für die Durchführung von Plasmapheresen", die vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer aufgestellt wurden, dürfen in einer Sitzung nicht mehr als 500 ml bzw. bei Doppelpheresen 2 mal 500 ml Vollblut entnommen werden. Die Gesamtmenge des innerhalb von 14 Tagen entnommenen Blutes darf 3 mal 1000 ml Vollblut (ohne Antikoagulantienzusatz gerechnet) nicht überschreiten, wobei eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Entnahmemengen anzustreben ist. Die Zahl der Einzelplasmapheresen von je 500 ml ist auf 60 im Jahr bzw. die Zahl der Doppelplasmapheresen auf 30 im Jahr begrenzt (24), sodaß von einem Plasmapheresespender jährlich maximal 15 Liter Plasma entnommen werden dürfen. Ähnliche Begrenzungen gelten auch für die meisten westeuropäischen Länder, zum Teil ist die Entnahmemenge sogar niedriger und beträgt z.B. in Frankreich

nur 12 Liter. Eine Ausnahme bilden die USA, hier dürfen bis zu 60 Liter Plasma/Jahr von einem Spender entnommen werden (12).

Früher wurde die Plasmapherese fast ausschließlich zur Plasmagewinnung angewendet. Seit einigen Jahren werden jedoch auch therapeutische Plasmapheresen durchgeführt. Hier wird die Entfernung von Plasmabestandteilen (z. B. Albumin, Gammaglobuline) oder zellulären Blutbestandteilen (z. B. Leukozyten, Thrombozyten) angestrebt, beispielsweise zur Beseitigung eines Hyperviskositätssyndroms. Für die therapeutischen Plasmapheresen gelten die in den Plasmapheresen-Richtlinien angegebenen maximalen Entnahmemengen nicht.

Große Bedeutung hat in den letzten Jahren das Verfahren der Antikörperelimination durch intensive Plasmapheresen erlangt. Es wird u.a. auch bei Rhesus-sensibilisierten Frauen angewendet. Durch die Verminderung der Rhesus-Antikörper-Konzentration im mütterlichen Blut wird gleichzeitig die Konzentration der auf den Foet übergetretenen Antikörper erniedrigt und damit das Krankheitsbild des Morbus haemolyticus neonatorum (M.h.n.) vermieden bzw. in seinem Schweregrad deutlich vermindert. Dazu sind intensive Plasmapheresen erforderlich, bei denen wöchentlich etwa 3 Liter Plasma entfernt werden müssen. Hierfür ist der Einsatz von Zellseparatoren erforderlich. Die Patientinnen werden (je nach Gerätetyp) ein- oder beidarmig mit dem Zellseparator ver-

bunden und es wird ihnen kontinuierlich oder diskontinuierlich Plasma entnommen. Die zellulären Blutbestandteile werden entweder durch einen Schlauch, der mit dem anderen Arm verbunden ist, zurückgegeben oder (bei intermittierender Zentrifugation) durch den Schlauch des Entnahmearms.

Durch die intensive Plasmapherese wird jedoch nicht nur die Rh-Antikörper-Konzentration erniedrigt, sondern es kommt auch zu einer Verminderung anderer Plasmaproteine. Da einige dieser Proteine als Folge der Schwangerschaft bereits in erniedrigter Konzentration vorliegen, müssen gerade bei intensiver Plasmapherese sorgfältige Kontrollen durchgeführt werden, um ein für die Patientinnen bedrohliches Absinken der jeweiligen Proteinkonzentration zu verhindern.

In der vorliegenden Doktorarbeit wurde das Ausmaß dieser durch intensive Plasmapherese hervorgerufenen Veränderungen untersucht. Weiterhin sollte geprüft werden, ob es durch eine geeignete Substitutionsbehandlung gelingt, diese Veränderungen zu vermeiden, d.h. ob es möglich ist, eine Erniedrigung der Gammaglobulinkonzentration durch kontinuierliche Ig G-Zugabe zu verhindern.

Die Untersuchungen erfolgten an Rh-sensibilisierten Schwangeren der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt, bei denen intensive Plasmapheresen mit dem Zellseparator Haemonetics 30 durchgeführt wurden. Neben der quantitativen Anti-D-Bestimmung[1]

[1] Über die damit erzielten Ergebnisse wird M. Hachmann eine Doktorarbeit dem Fachbereich Humanmedizin vorlegen.

wurden in allen Proben die folgenden Plasmaproteine bzw. Gerinnungsfaktoren untersucht: Immunglobuline: Ig G, Ig A, Ig M, Albumin, Transferrin, Fibrinogen und Antithrombin III. Es handelte sich somit um Plasmaproteine mit relativ kurzer Halbwertszeit (Ig A, Ig M, Transferrin, Fibrinogen, Antithrombin III; s. Tab.2), als auch um Proteine mit langer Halbwertszeit (Ig G, Albumin), bei denen am ehesten mit einer Konzentrationsänderung als Folge der intensiven Plasmapheresen gerechnet werden muß.

2.0 Bau und Arbeitsweise des Haemonetics Zellseparators Modell 30

Das Gerät enthält eine Zentrifuge und ein Pumpensystem. Beide sind in einem speziellen Gehäuse montiert, das sowohl Vorrichtungen für die Aufnahme von Antikoagulans (ACD B) und Kochsalzlösungen, als auch für die Befestigung des Schlauchsystems und der Beutel besitzt. Elektrische Kontrolleinrichtungen wie z.B. ein Drehzahlregler zur Regulierung der Pumpengeschwindigkeit und die "Flow"-Anzeige erlauben eine einfache Durchführung und Kontrolle der hier intermittierend durchgeführten Plasmapherese. Durch zwei Blutpumpen wird das Antikoagulans dem entnommenen Vollblut zugegeben und dieses nicht mehr gerinnungsfähige Vollblut in die Zentrifuge gepumpt. Sie enthält die Zentrifugenglocke (Arbeitsweise s.u.), von der aus nach Abtrennung des Plasmas die Erythrozyten in den Reinfusionsbeutel zurückgepumpt werden.

Die in Abb. 1 dargestellte Zentrifugenglocke steht mit einem Fassungsvermögen von 225 ml bzw. 375 ml zur Verfügung. In der vorliegenden Arbeit wurde die kleinere Glocke verwendet, da Schwangere eine geringere Blutentnahme kreislaufmäßig besser tolerieren. Der links abgebildete Einlauf- bzw. Auslaufstutzen ist während der Zentrifugation fixiert (Glockenzentrum), während die Glocke mit 4800 Umdrehungen in der Minute (entsprechend 480 g) um das Glockenzentrum rotiert. Durch die relativ hohe Dichte der Erythrozyten sammeln sich diese an der Glockenwand. Das im Überstand befindliche Plasma wird durch die langsam hochsteigenden Erythrozyten aus der

Glocke über den Auslaßstutzen herausgedrückt und in einem Beutel gesammelt. Wenn etwa 300 ml Plasma separiert sind, wird der Zentrifugiervorgang unterbrochen und die Erythrozyten reinfundiert. Im allgemeinen wurden 4-6 solcher Separationen durchgeführt.

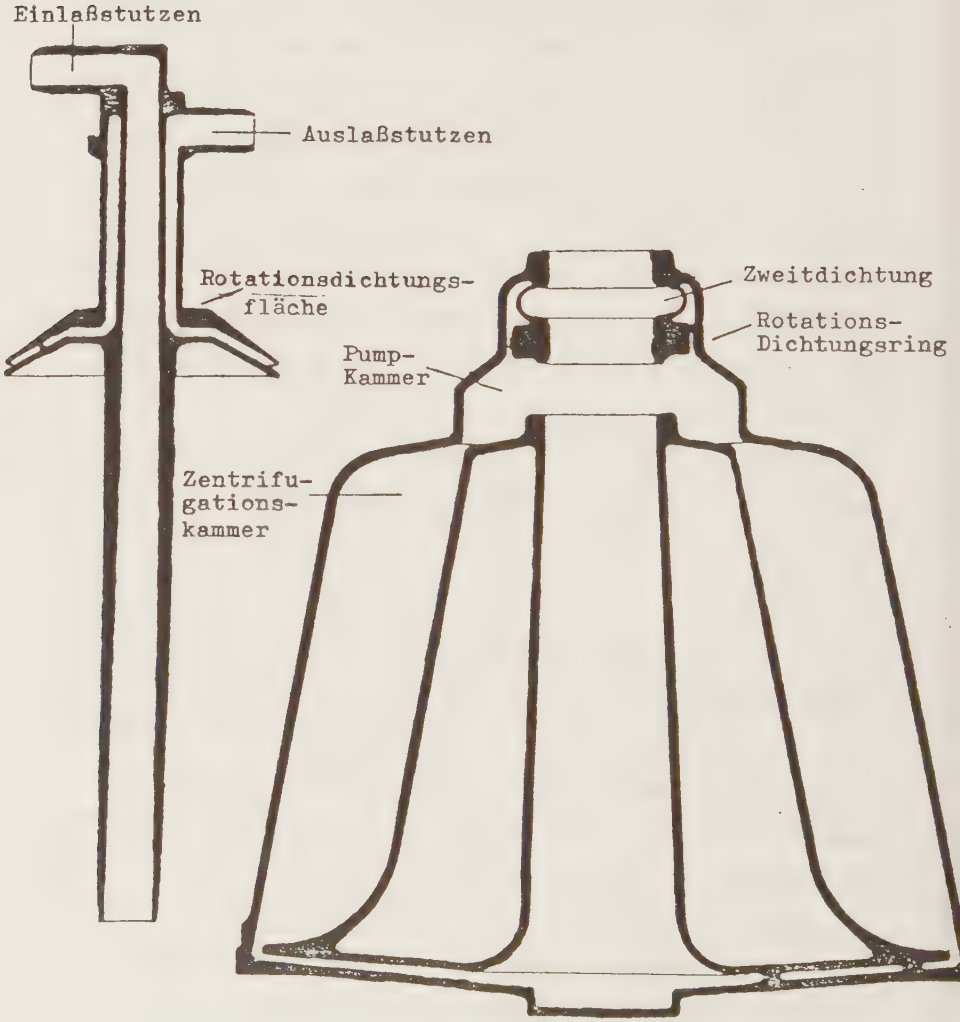

Abbildung 1 Aufbau der Zentrifugenglocke

3.0 Patienten

Bei den von uns untersuchten Patienten handelte es sich um Schwangere, die durch frühere Schwangerschaften hochgradig Rh-sensibilisiert waren, sodaß ein schwerer M.h.n. erwartet werden mußte. Durch eine intensive Plasmapherese wurde die Konzentration der Anti-D-Antikörper im mütterlichen Blut in den meisten Fällen deutlich vermindert.

Das Alter der Patientinnen lag zwischen 24 und 41 Jahren. Im Durchschnitt wurde zweimal in der Woche eine Plasmapherese durchgeführt, die mittlere Behandlungsdauer betrug 7.7 Wochen (3 bis 17 Wochen). Die Plasmapheresebehandlung wurde frühestens in der 16., spätestens in der 32. Schwangerschaftswoche begonnen. Die entnommene Plasmamenge betrug 0.9-2.0 Liter Plasma/Plasmapherese bzw. 1.8-4.0 Liter Plasma/Behandlungswoche. Wegen der physiologischen Schwangerschaftsanämie erhielten alle Patientinnen regelmäßig Eisenpräparate.

Insgesamt wurden von 19 Schwangeren die Serum- bzw. Plasmaproben untersucht. Diese Proben waren jeweils zu Beginn, während und am Ende der Plasmapherese entnommen und in der Tiefkühltruhe (-20° C) gelagert worden. Im allgemeinen lagerten die Proben mehrere Monate, seltener 1-2 Jahre, bevor sie untersucht wurden.

4.0 Methoden

Die Bestimmungen der Plasmaproteine bzw. Gerinnungsfaktoren erfolgten in der Mancini-Technik unter Verwendung von NOR-Partigen-Immundiffusionsplatten (Behringwerke AG).
Die folgenden Plasmaproteine bzw. Gerinnungsfaktoren wurden bestimmt:

1. Immunglobuline: Ig G, Ig A, Ig M
2. Albumin
3. Transferrin
4. Fibrinogen
5. Antithrombin III

Antithrombin III wurde daneben mit einer neuen photometrischen Technik (Antithrombin III-Farbtest, Fa. Boehringer Mannheim) untersucht und die Ergebnisse mit den bei der Mancini-Technik erhaltenen Resultaten verglichen. Dies erschien insofern interessant, als bei der photometrischen Methode der biologisch aktive Teil des Antithrombin III gemessen wird, während in der Mancini-Technik die Gesamt-Antithrombin III-Konzentration bestimmt wird.

4.1 Mancini-Technik (Radiale Immundiffusion)

4.2 Prinzip und Durchführung des Tests

Die radiale Immundiffusion beruht auf dem Prinzip der Antigen-Antikörper-Komplex-Bildung, d.h. der in der jeweiligen Platte im Agar enthaltene Antikörper gibt mit dem zu untersuchenden Antigen eine Reaktion, erkennbar an einem

unterschiedlich breiten Präzipitatring rund um die Auftragstelle, der mit einer Meßlupe gemessen wird. Die verwendeten NOR-Partigen-Immundiffusionsplatten enthalten 12 Auftragstellen im Agarose-Gel. Die in Aluminiumfolie verpackten Platten wurden im Kühlschrank bei +4° C Grad aufbewahrt und vor Gebrauch ca. 5 Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen, damit eventuell in die Auftragstellen eingedrungenes Kondenswasser verdunstet. Die zu untersuchenden Patientenproben (Serum bzw. Plasma) wurden teilweise mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, damit die Antigenkonzentration in den von der Platte erfaßbaren Meßbereich kommt. Antigen-Konzentrationen, die außerhalb des Meßbereichs liegen, bilden entweder zu kleine oder zu große Präzipitatringe. In beiden Fällen ist eine genaue Messung unmöglich. Alle Messungen erfolgten als Doppelbestimmung.

Die zu untersuchenden Proben wurden mit einer Hamilton-Dispenser "Mikroliterspritze 7105N" aufgetragen. Es wurde jeweils 5 µl Serum oder Plasma in die ausgestanzte Auftragstelle appliziert und danach die Spritze mit Aqua dest. ausgespült. Das Gel darf bei der Auftragung nicht durch die Dispenserspitze verletzt werden, weil dann eine Auswertung der Präzipitate sehr erschwert bzw. unmöglich wird. Auf jeder NOR-Partigen-Platte wurde jeweils eine Auftragstelle mit einem standardisierten Serum bzw. Plasma beschickt, um die Brauchbarkeit der Platte sowie die richtige Durchführung des Tests zu überprüfen (s.4.4). Der Durchmesser der Präzipitatringe wurde mit einem speziellen Meßprojektor (Behring-

werke AG) gemessen und die Konzentration anhand einer Standardkurve ermittelt. Die einzuhaltende Diffusionszeit ist verschieden, sie variierte von 2 bis 5 Tagen. Die NOR-Partigen-Platten wurden während dieser Zeit bei Raumtemperatur stehengelassen.

4.3 Statistische Auswertung

Zur Kontrolle der Plasmaproteinbestimmungen wurden aus einer Anzahl von Messungen die Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. Variationskoeffizienten berechnet. Hierfür wurden folgende Formeln verwendet:

$$\text{Mittelwert } \bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

$$\text{Standardabweichung } s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

$$\text{Variationskoeffizient } V\ (\%) = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}}$$

x_i = Meßergebnis
s = Standardabweichung
$\bar{x}$ = Mittelwert

4.4 Bestimmungen mit standardisiertem Serum bzw. Plasma (interne Qualitätskontrolle)

Bei der internen Qualitätskontrolle dienen die mit standardisierten Substanzen erzielten Meßergebnisse als Kontrolle für die mit Probandenserum bzw. -plasma erhaltenen Meßwerte. Hierfür wurde "Kontrollserum für NOR-Partigen"

bzw. "Kontrollplasma für NOR-Partigen" (Behringwerke AG) verwendet. Sie enthalten eine definierte Menge der jeweiligen Substanz und ergeben auf den Immundiffusionsplatten in ihrem Durchmesser festgelegte Präzipitatringe. Bei der Bestimmung der Patientenproben wurde auf jeder Immundiffusionsplatte eine der 12 Auftragstellen mit Kontrollsubstanz beschickt. Da insgesamt 30 Platten untersucht wurden, ergaben sich 30 Werte. Bei jedem der oben genannten Parameter wurde der Mittelwert dieser Einzelwerte der Kontrollseren bzw. -plasmen gebildet und die Standardabweichung sowie der Variationskoeffizient errechnet. Wenn dieser Mittelwert aus dem Variationsbereich der Kontrollwerte herausfällt, sind die Platten nicht mehr zum Test geeignet. Dies wurde jedoch bei keiner der verwendeten Platten beobachtet. Kontrollwert und jeweiliger Mittelwert stimmten immer gut überein (s.Tab. 1). Zur Kontrolle der Bestimmung der Immunglobuline, des Albumins und Transferrins wurde das "Kontrollserum für NOR-Partigen" verwendet, das zur Ig G-, Albumin- und Transferrin-Kontrolle 1+10 (1:11) verdünnt wird, während es bei der Bestimmung von Ig A und Ig M unverdünnt appliziert wird. Die Kontrolle der Fibrinogen- und Antithrombin III-Bestimmung erfolgte mit "Kontrollplasma für NOR-Partigen", das unverdünnt verwendet wurde.

Die Tabelle 1 enthält die Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten, die bei den Bestimmungen mit Kontrollserum bzw. Kontrollplasma erhoben wurden. Der durchschnittliche Variationskoeffizient liegt zwischen 5.26 (Ig A)

und 6.0 (Ig G). Lediglich bei der Ig M-Kontrolle wurde mit 10.7 eine relativ große Streuung errechnet. Ursache hierfür ist eine auch von anderen Untersuchern beobachtete Unschärfe der Präzipitatringe, die das exakte Ablesen im Meßprojektor erschwert und Folge der langen Diffusionszeit (hohes Molekulargewicht von Ig M!) ist.

Ein Variationskoeffizient von 6.0 bedeutet beispielsweise, daß die ermittelte Konzentration um 6.0 % höher oder tiefer liegen kann. Bei der Beurteilung der Zu- oder Abnahmen der jeweiligen Proteine (s."Eigene Ergebnisse") wurde deshalb geprüft, ob die ermittelten Werte noch im Meßfehlerbereich liegen.

Tabelle 1 Qualitätskontrolle der NOR-Partigen-Platten, verwendet wurde hierfür das Kontrollserum bzw. Kontrollplasma

	Kontrollwert (g/l)	Mittelwert $\bar{x}$ (g/l) n=30	Standardabweichung s (g/l)	Variationskoeffizient V (%)
Ig G	12.8 (11.03-14.66)	12.63	0.76	6.0
Ig A	2.57 (2.25-2.90)	2.47	0.13	5.26
Ig M	0.83 (0.65-1.03)	0.78	0.084	10.7
Albumin	50.5 (44-57.3)	51.28	2.91	5.67
Transferrin	3.54 (3.09-4.0)	3.55	0.21	5.92
Fibrinogen	3.70 (3.29-4.23)	3.67	0.22	5.99
Antithrombin III	0.360 (0.315-0.407)	0.357	0.0213	5.96

Antithrombin III wurde zusätzlich mit einer neuen photometrischen Methode bestimmt und die Ergebnisse mit den in der Mancini-Technik erhaltenen Resultaten verglichen. Wie bereits erwähnt, erfaßt der photometrische Test den aktiven Teil des durch Heparin mobilisierbaren Antithrombin III. Das Prinzip dieses Tests besteht darin, daß Citratplasma mit einem Überschuß an Heparin und Thrombin versetzt wird. Das im Plasma vorhandene Antithrombin III bildet mit Heparin einen Komplex, der die Aktivität von Thrombin hemmt. Das nicht gehemmte Thrombin setzt aus einem hinzugefügten Substrat einen Farbstoff frei, dessen Extinktion bei 405 nm gemessen wird. Aus der Extinktionsdifferenz (ΔE) gegenüber dem Thrombin-Leerwert (Extinktionsmessung nur mit Thrombin) läßt sich die Aktivität von Antithrombin III berechnen. Das von uns verwendete Photometer (Eppendorf PCP 6121) mißt automatisch die Extinktionsdifferenzen pro 30 Sekunden ($\Delta E/30$ sec) und druckt den gemittelten Wert aus. Die Berechnung von Antithrombin III erfolgt durch Multiplikation mit einem vorgegebenen Faktor:

IU AT III/ml (25° C) = Faktor 241 · Δ E AT III/30 sec.

Der Normbereich beträgt 10-15 IU Antithrombin III/ml (25° C). Die Qualitätskontrolle wurde mit"Precichrom I/II" durchgeführt, einem speziell zur Kontrolle von Tests mit chromogenen Substraten entwickelten lyophilisierten Humancitratplasma. Der ermittelte Variationskoeffizient lag mit 6.2 etwas höher als bei der Bestimmung in der Mancini-Technik (5.96, s. Tab. 1). Die Messungen konnten nur an Citratplasmaproben durchgeführt werden (EDTA-Plasma gibt zu hohe Werte). Da die überwiegende Mehrzahl der Proben als

EDTA-Plasma zur Verfügung stand, konnten nur wenige photometrische Antithrombin III-Messungen durchgeführt werden.

4.5 Halbwertszeit und Molekulargewicht sowie Normalwerte der untersuchten Plasmaproteine und Gerinnungsfaktoren im Serum Nichtschwangerer

Die in Tabelle 2 angegebenen Normalwerte wurden den Tabellen der Behringwerke AG entnommen. Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über die in dieser Arbeit untersuchten Plasmaproteine. Von den Immunglobulinen wurden drei Ig-Klassen untersucht: Ig G, Ig A und Ig M. Es fällt die relativ große Streubreite der Normalwerte auf. Sie ist nicht nur durch verschiedene Untersucher, sondern durch die Mancini-Technik selbst bedingt (Art der verwendeten Agarose, Konzentrationsschwankungen, subjektiver Ablesefehler beim Messen der Präzipitatringe etc.).

Tabelle 2 Halbwertszeit (t/2), Molekulargewicht und Normalwerte der untersuchten Plasmaproteine und Gerinnungsfaktoren im Serum Nichtschwangerer

	t/2(d)	Molekulargewicht	Normalwert Nichtschwangerer (g/l)
Ig G	22	150.000	12.5 (8.0-17.6)
Ig A	6	180.000	2.1 (0.9-4.5)
Ig M	5	900.000	1.6 (0.7-2.8)
Albumin	19	69.000	44 (35-55)
Transferrin	7-9	76.000	2.95 (2.0-4.0)
Fibrinogen	3-4	341.000	3.0 (2.0-4.4)
Antithrombin III	2-3	ca. 65.000	0.3 (0.23-0.38)

Die in dieser Arbeit untersuchten Plasmaproteine unterscheiden sich nicht nur durch ihr unterschiedliches Molekulargewicht, sondern auch durch ihre unterschiedliche Konzentration und die Halbwertszeit. Bei einem Immunglobulinmolekül mit langer Halbwertszeit wie z.B. beim Ig G sind deshalb stärkere Konzentrationsschwankungen im Verlauf der Plasmapherese-Behandlung zu erwarten als beispielsweise bei Ig A oder Ig M, deren Halbwertszeit nur knapp eine Woche beträgt.

4.6 Normalwerte im Serum Schwangerer

Bei den in der Tabelle 3 aufgeführten Werten handelt es sich um Bestimmungen, die im allgemeinen bei Frauen mit einer Schwangerschaft im III. Trimenon durchgeführt wurden. Die Werte wurden aus der Literatur entnommen (1,5,6,8,9,10,11,13,14,17, 19,20,22,23).
Nicht angegeben sind die Streubereiche, da diese lediglich beim Fibrinogen (4-6 g/l) mitgeteilt worden sind. Bei den in Tabelle 3 angegebenen Werten muß deshalb mit beträchtlichen Abweichungen nach unten oder nach oben gerechnet werden.

Die bei 19 Schwangeren ermittelten Werte für die von uns bestimmten Immunglobuline, Albumin, Transferrin, Fibrinogen und Antithrombin III sind ebenfalls in der Tabelle 3 aufgeführt. Hier wurden Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. Die im Kapitel "Eigene Ergebnisse" beschriebenen Veränderungen in der Konzentration der Plasmaproteine und Gerinnungsfaktoren wurden mit den in Tabelle 3 aufgeführten Werten verglichen.

Tabelle 3 Normalwerte der in dieser Arbeit untersuchten Plasmaproteine und Gerinnungsfaktoren im Serum Schwangerer (III. Trimenon)

Normalwerte bei Nichtschwangeren (g/l) (nach Angaben der Behringwerke AG)		Normalwerte bei Schwangeren (g/l)	
		Schwangere III. Trimenon (nach Angaben der Literatur) x)	Schwangere II./III Trimenon (Eigene Ergebnisse)
Ig G	12.5 (8.0-17.6)	8.5	8.38 ± 2.18
Ig A	2.1 (0.9-4.5)	1.55	1.51 ± 0.63
Ig M	1.6 (0.7-2.8)	1.6	1.32 ± 0.58
Albumin	44 (35-55)	28.0	25.1 ± 4.2
Transferrin	2.95 (2.0-4.0)	4.5	3.06 ± 0.61
Fibrinogen	3.0 (2.0-4.4)	5.0	3.8 ± 1.1
Antithrombin III	0.3 (0.23-0.38)	0.3	0.325 ± 0.05

Vergleicht man die in Tabelle 3 aufgeführten Plasmaproteine, so zeigt sich, daß die bei schwangeren Frauen gefundene Ig G-Werte immer im unteren Normbereich liegen. Dies bedeutet, daß am Ende der Gravidität (II./III. Trimenon) eine Tendenz zu erniedrigtem Ig G-Spiegel besteht. Diese Befunde wurden von der Mehrzahl der Untersucher festgestellt (6,13,19,20,23), ausnahmsweise wurde lediglich von einem Autor über keine Veränderungen berichtet (9). Bei den anderen von uns bestimmten Immunglobulinen (Ig A, Ig M) wurden keine wesentlichen Änderungen der Konzentration beobachtet, beim Ig A wurde über eine mäßige Abnahme berichtet (6,13,19,20,23).

Auffällig ist die deutliche Abnahme der Albumin-Konzentration. Für Transferrin und Fibrinogen wurden Zunahmen während der Schwangerschaft beobachtet (1,6,10,11,13,14,17,20).

Sie waren in unserem Material nur andeutungsweise erkennbar, offenbar deshalb, weil diese Zunahme bei beiden Proteinen erst am Ende der Gravidität stattfindet. Beim Antithrombin III wurden keine Veränderungen während der Gravidität gesehen.

5.0 Eigene Ergebnisse

5.1 Immunglobuline

5.1.1 Immunglobulin G

Die Abbildungen 2a-2d enthalten die Ig G-Werte von 4 Probandinnen. Aufgetragen und durch Pfeile gekennzeichnet ist auch die jeweilige Ig G-Substitution, die mit Intraglobin F (Biotest) durchgeführt wurde.

Die Probandinnen Kö.W. und Le.W. (Abb. 2a und 2b) hatten bereits zu Beginn der Plasmapheresebehandlung Ig G-Werte, die im unteren Normbereich liegen bzw. leicht erniedrigt waren (7.0 g/l bzw. 6.5 g/l). Sie nehmen im Verlauf der Austauschbehandlung weiter ab. In beiden Fällen stellt sich etwa ab 4. Behandlungswoche ein Plateau ein, das bei 3-4g Ig G/l liegt. Bei beiden Probandinnen lag die Gesamtaustaustauschmenge mit 35.0 bzw. 29.1 Litern über dem Durchschnitt von 22.8 Liter Plasma. Unter der Gesamtaustauschmenge (s. Tab. 4) wird diejenige Plasmamenge verstanden, die einer

Patientin im Verlaufe der Plasmapheresebehandlung entzogen wird.

Die Probandin Kö.W. (Abb. 2a) erhielt 80g Intraglobin F, die Probandin Le.W. 35g (Abb. 2b). Trotz dieser mengenmäßig unterschiedlichen Ig G-Substitution wurden praktisch keine Unterschiede im Ig G-Abfall beobachtet. Auch der Beginn der Substitutionsbehandlung hat offenbar keinen Einfluß. Bei der Probandin Kö.W. wurde bereits in der 1. Behandlungswoche Ig G zugeführt, während bei der Probandin Le.W. erst ab 3. Behandlungswoche Ig G injiziert wurde.

Die Probandinnen Ja.M. und Sc.L. (Abb. 2c und 2d) wiesen zu Beginn der Plasmapheresebehandlung überdurchschnittliche bzw. für das III. Trimenon normale Ig G-Konzentrationen auf (13.7 g/l bzw. 9.6 g/l). Auch hier kommt es während der Austauschbehandlung zu einer deutlichen Ig G-Verminderung, wobei in beiden Fällen Ig G bis zur 4. Behandlungswoche abnimmt. Danach stellt sich ebenfalls ein Plateau ein, das bei 8 bzw. 4g Ig G/l liegt. Den Probandinnen wurde jeweils 75g Intraglobin F appliziert, die Gesamtaustauschmengen betrugen 24.1 (Ja.M.) bzw. 36.5 Liter (Sc.L.).

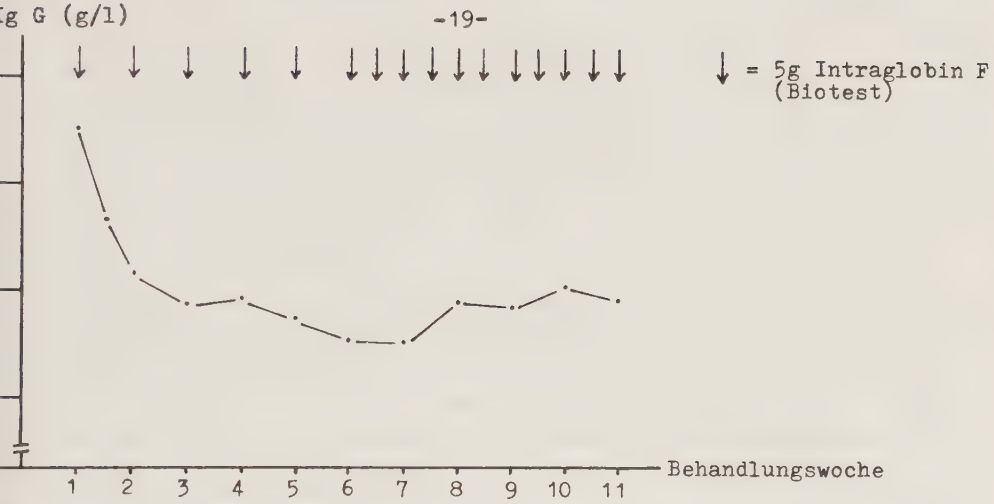

Abbildung 2a Patientin Kö.W; 25. Schwangerschaftswoche (SSW), Plasmapheresedauer 10 Wochen, Gesamtaustauschmenge 35.0 L, 21 Plasmapheresebehandlungen, Austausch/Pherese 1.67 L, Ig G-Substitution 80g

Abbildung 2b Patientin Le.W; 21. SSW, Plasmapheresedauer 9 Wochen, Gesamtaustauschmenge 29.1 L, 19 Plasmapheresebehandlungen, Austausch/Pherese 1.53 L, Ig G-Substitution 35g

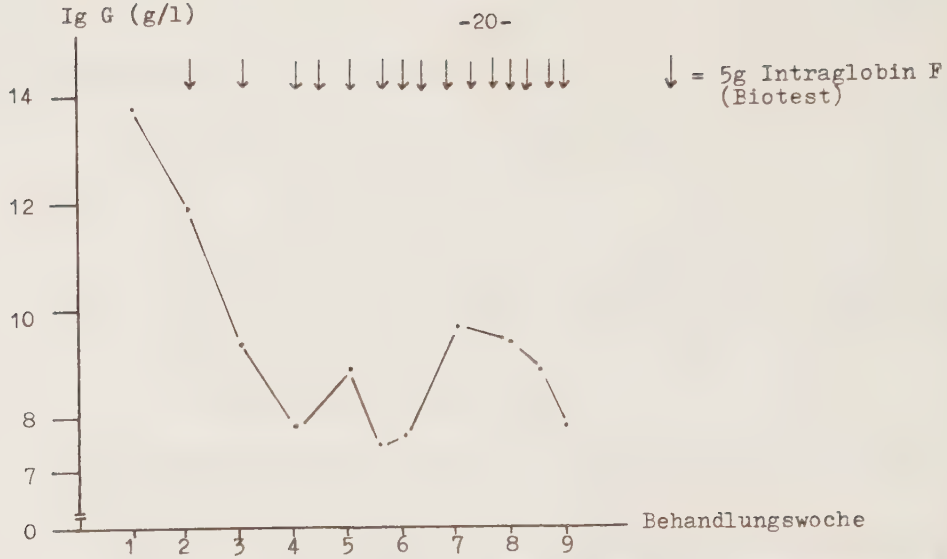

Abbildung 2c Patientin Ja.M; 21. SSW, Plasmapheresedauer 8 Woche
Gesamtaustauschmenge 24.1 L, 19 Plasmapheresebehand
lungen, Austausch/Pherese 1.27 L, Ig G-Substitution
75g

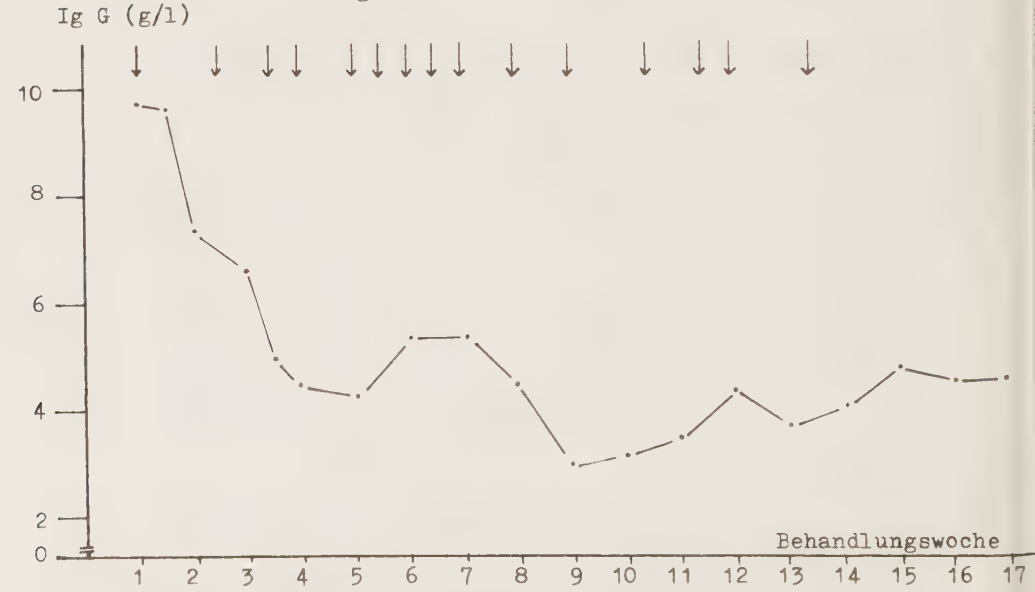

Abbildung 2d Patientin Sc.L; 18. SSW, Plasmapheresedauer 16 Woch
Gesamtaustauschmenge 36.5 L, 28 Plasmapheresebehand
lungen, Austausch/Pherese 1.1 L, Ig G-Substitution
75g

Die von 19 Schwangeren ermittelten Ig G-Kurven sind in der Abbildung 3 zusammengefaßt. Die durchschnittliche Ig G-Konzentration zu Beginn der Plasmapherese-Behandlung beträgt 8.38 g/l und liegt somit im Normbereich Schwangerer (III. Trimenon). Bis einschließlich 4. Behandlungswoche wird ein deutlicher Abfall der Ig G-Konzentration beobachtet, danach stellt sich ein Plateau bei ca. 5g Ig G/l ein. Bei allen Schwangeren wurde somit ein prinzipiell gleicher Kurvenverlauf beobachtet.

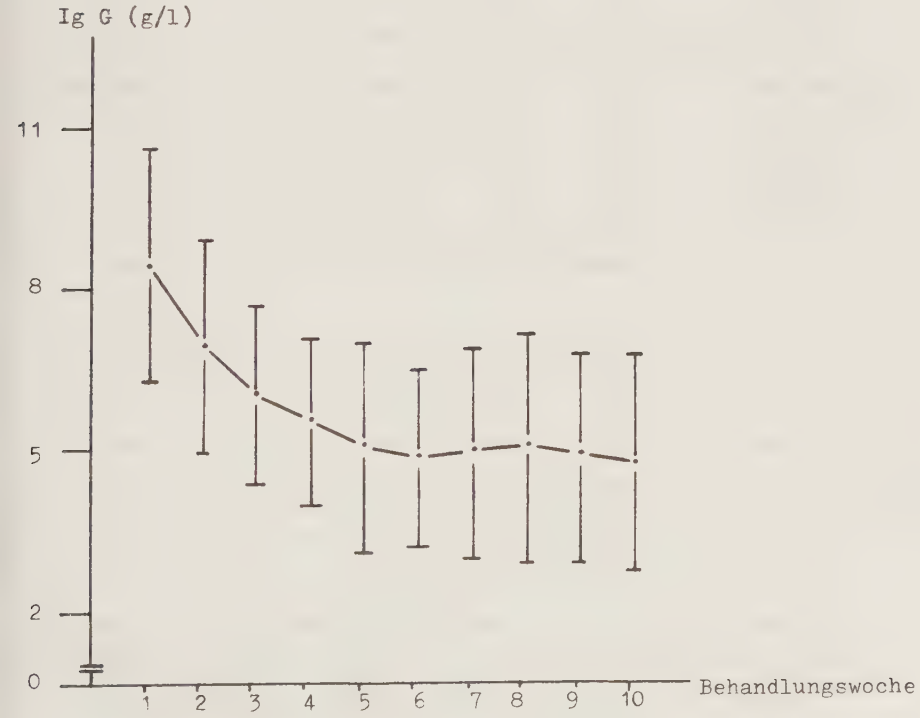

Abbildung 3 Mittelwerte und Standardabweichung der Ig G-Konzentration im Verlauf der Plasmapherese-Behandlung (n=8-19)

Tabelle 4 Ig G-Konzentrationen zu Beginn und am Ende der Plasmapherese-Behandlung

Probandin	Ig G-Konzentration (g/l) am Anfang	am Ende	Differenz (g/l)	Ig G-Substitution (g)	Pheresedauer (Wochen)	Gesamtaustauschmenge (L)
1. Ke.S.	7.77	7.0	-0.77	40	7	21.7
2. Ga.D.	6.26	5.55	-0.71	30	9	32.6
3. Le.W.	6.51	3.11	-3.40	35	9	29.1
4. Sc.L.	7.26	2.91	-4.35	20	6	19.7
5. St.A.	6.76	3.54	-3.22	85	17	59.6
6. Se.M.	9.63	7.51	-2.12	15	3	9.7
7. Bl.E.	8.02	4.63	-3.39	35	6	24.0
8. Bi.J.	9.36	4.86	-4.50	25	7	22.8
9. Gr.U.	9.08	8.29	-0.79	27.5	9	12.1
10. Sü.K.	11.3	4.63	-6.67	50	9	27.2
11. Gl.D.	11.3	5.50	-5.80	30	4	14.2
12. Te.A.	9.08	7.51	-1.57	10	3	5.8
13. Kö.W.	7.00	3.47	-3.53	80	10	35.0
14. Lu.C.	6.26	5.32	-0.94	5	3	7.0
15. We.E.	5.55	2.50	-3.05	25	6	15.0
16. Si.J.	9.08	5.79	-3.29	35	6	15.6
17. St.J.	5.60	2.70	-2.90	35	9	21.4
18. Ja.M.	13.7	7.77	-5.93	75	8	24.1
19. Sc.L.	9.63	4.40	-5.23	75	16	36.5
$\bar{x} \pm s$	8.38 ± 2.18	5.10 ± 1.84	3.28 ± 1.83	38.6 ± 23.8	7.7 ± 3.8	22.8 ± 12.6

In der Tabelle 4 sind die bei 19 Schwangeren nach intensiver Plasmapherese erhaltenen Werte zusammengefaßt. Wie bereits bei der Besprechung der Abbildungen 2 und 3 erwähnt, weisen die Probandinnen zu Beginn der Behandlung Ig G-Werte auf, die entweder selten über, häufiger im Normbereich oder unter dem Normalwert schwangerer Frauen (8.5 g/l) liegen. Die an unserem Patientengut bestimmte mittlere Anfangskonzentration von 8.38 $\pm$ 2.18g Ig G/l stimmt gut mit diesem aus der Literatur entnommenen Wert überein.

Es ist weiterhin bemerkenswert, daß bei allen Schwangeren am Ende der Austauschbehandlung immer ein stark verminderter Ig G-Gehalt vorlag (mittlere Endkonzentration 5.1 $\pm$ 1.84g Ig G/l), d.h. es wurde eine Hypogammaglobulinämie beobachtet. Bei 3 Schwangeren war dies besonders ausgeprägt, hier wurden Ig G-Werte unter 3 g/l ermittelt (Probandinnen 4,15,17).

Eine detaillierte Analyse zeigt ferner, daß offenbar keine Korrelation zwischen zugeführter Ig G-Menge und dem Ausmaß der Hypogammaglobulinämie besteht. So wurden in Einzelfällen bis zu 85g Ig G substituiert (Probandin 5), ohne daß ein Absinken der Ig G-Konzentration verhindert werden konnte. Die stärksten Ig G-Abnahmen beobachteten wir bei den Probandinnen 10,11 und 19. Hier wurden Ig G-Verminderungen von 6.67g, 5.8g und 5.23g Ig G/l gemessen, die Ig G-Substitutionen erfolgten mit 30g, 50g und 75g. Alle drei Probandinnen wiesen relativ hohe Ig G-Spiegel vor Beginn der Plasma-Austauschbehandlung auf.

Die durch die Plasmapherese entfernten Plasmamengen variierten

zwischen 5.8 und 59.6 Litern, die durchschnittliche Gesamtaustauschmenge beträgt 22.8 ± 12.6 Liter.

5.1.2 Immunglobulin A

Die Abbildungen 4a-4c enthalten als Beispiele die Ig A-Kurven von 3 Probandinnen (Si.J., St.J., Ja.M.). Bei den Probandinnen Si.J. und St. J. lagen die Ig A-Werte vor Beginn der Plasmapherese-Behandlung im Normbereich Schwangerer (1.51g Ig A/l). In beiden Fällen kommt es zu einer Verminderung der Ig A-Konzentration, jedoch stellt sich auch hier (ähnlich wie beim Ig G) ein Plateau ein, das bei ca. 1g Ig A/l liegt.

Die Abb. 4c zeigt den Kurvenverlauf bei Probandin Ja.M.. Bei dieser Probandin ist die Ig A-Konzentration vor der Plasmapherese-Behandlung relativ hoch (3.19 g/l), Ig A sinkt jedoch im Verlaufe der Austauschbehandlung bei einer Gesamtaustauschmenge von 24.1 L um mehr als 1g Ig A/l ab, danach stellt sich ebenfalls ein Plateau ein, das bei 2g Ig A/l liegt. Prinzipiell weisen alle 3 Probandinnen somit den gleichen Kurvenverlauf auf.

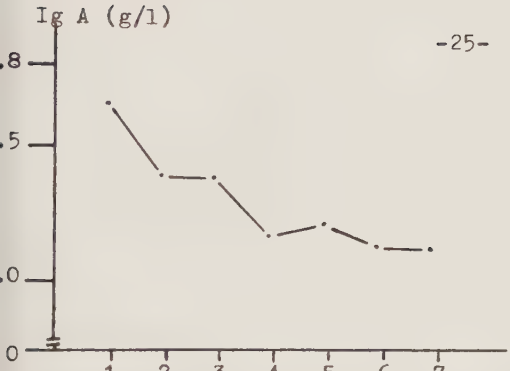

Abbildung 4a Patientin Si.J; 17. SSW, Plasmapheresedauer 7 Wochen, Gesamtaustauschmenge 15.6 L, 13 Plasmapheresebehandlungen, Austausch/Pherese 1.2 L

Abbildung 4b Patientin St.J.; 22. SSW, Plasmapheresedauer 10 Wochen, Gesamtaustauschmenge 21.4 L, 16 Plasmapheresebehandlungen, Austausch/Pherese 1.33 L

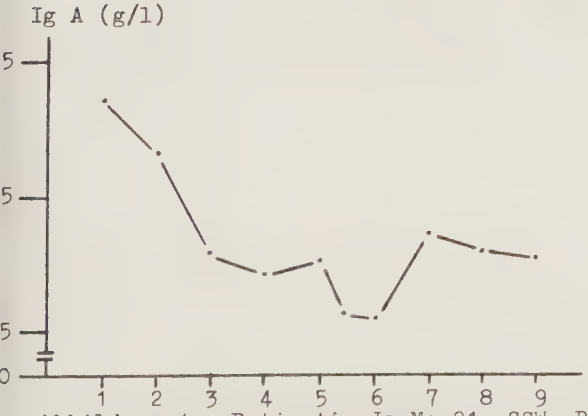

Abbildung 4c Patientin Ja.M; 21. SSW, Plasmapheresedauer 9 Wochen, Gesamtaustauschmenge 24.1 L, 19 Plasmapheresebehandlungen, Austausch/Pherese 1.27 L

Die bei 19 Schwangeren ermittelten Ig A-Kurven sind in der Abb. 5 zusammengefaßt. Im Verlaufe der Plasmapherese-Behandlung wird ein mäßiger Abfall der Ig A-Konzentration beobachtet. Ab 4. Behandlungswoche bildet sich wie beim Ig G ein Plateau aus, die Durchschnittswerte schwanken um 1.15 $\pm$ 0.5g Ig A/l.

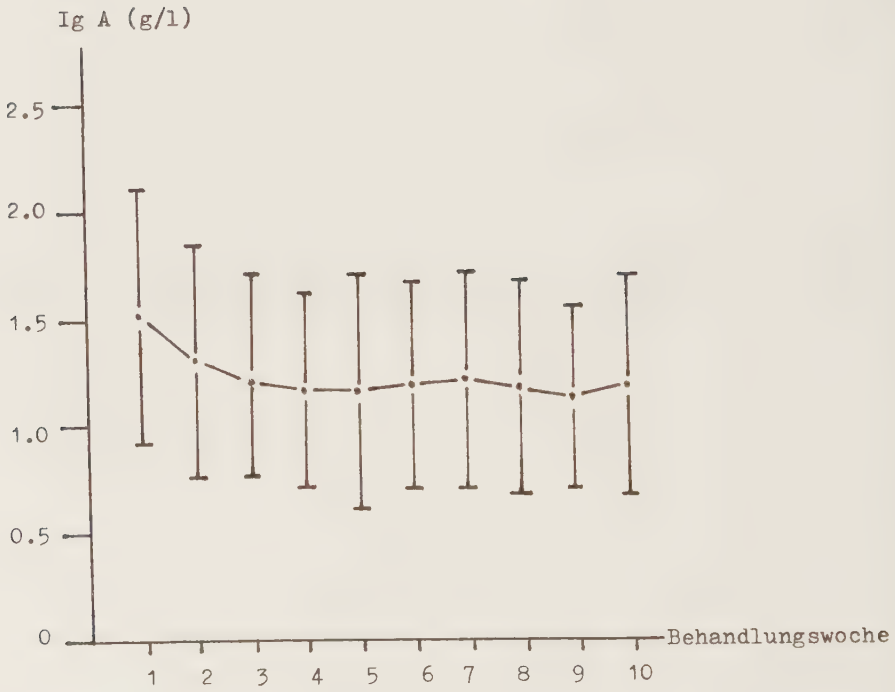

Abbildung 5 Mittelwerte und Standardabweichung der Ig A-Konzentration im Verlauf der Plasmapherese-Behandlung (n=8-19)

Tabelle 5 enthält eine Zusammenfassung der bei 19 Schwangeren erhaltenen Ig A-Werte. Die zu Beginn der Plasmapherese-Behandlung ermittelten Werte liegen größtenteils im Normalbereich Schwangerer (1.51g Ig A/l). Bei 5 Probandinnen (5,8,11,14,15) wurden jedoch Konzentrationen unter 1g Ig A/l gemessen, bei zwei anderen Patientinnen (9,18) war dagegen ein relativ hoher Ig A-Gehalt festzustellen (2.48 bzw. 3.19g Ig A/l). Ähnlich wie beim Ig G kommt es in allenFällen zu einer Verminderung der Ig A-Werte. So wiesen 7 Schwangere am Ende der Plasmaaustauschbehandlung Ig A-Konzentrationen unter 1 g/l auf, die stärksten Ig A-Verminderungen beobachteten wir bei den Probandinnen 10,13 und 18. Hier nahmen die Ig A-Konzentrationen nach der Behandlung um 0.6-1.2 g/l ab, während die durchschnittliche Konzentrationsverminderung 0.36 g/l betrug. Auffällig ist jedoch, daß bei allen 3 Probandinnen vor der Plasmapherese-Behandlung relativ hohe Ig A-Werte gemessen wurden. Die bei den Probandinnen 2 und 12 am Ende der Therapie gemessenen Ig A-Konzentrationen lagen geringfügig höher als vorher, dies ist jedoch methodisch bedingt.

Es fand sich keine Korrelation zwischen Gesamtaustauschmenge und Ig A-Gehalt. So wurde trotz einer Gesamtaustauschmenge von 29.1 bzw. 59.6 Litern nur eine Ig A-Abnahme von 0.36 g/l (Probandin 3) bzw. 0.07 g/l (Probandin 5) beobachtet. Ähnliche Ig A-Abnahmen wurden auch bei den Probandinnen 9,11 und 15 ermittelt, obwohl ihnen "nur" 12-15 L Plasma entfernt worden waren. Insgesamt ist also die Ig A-Abnahme wesentlich

geringer ausgeprägt als beim Ig G. Eine Substitutionstherapie mit Ig A konnte nicht durchgeführt werden.

Tabelle 5 Ig A-Konzentrationen zu Beginn und am Ende der Plasmapherese-Behandlung

Probandin	Ig A-Konzentration (g/l) am Anfang	am Ende	Differenz (g/l)	Pherese-dauer (Wochen)	Gesamt-austausch-menge (L)
1. Ke.S.	1.53	1.35	-0.18	7	21.7
2. Ga.D.	1.49	1.62	+0.13	9	32.6
3. Le.W.	1.71	1.35	-0.36	9	29.1
4. Sc.L.	1.16	0.77	-0.39	6	19.7
5. St.A.	0.66	0.59	-0.07	17	59.6
6. Se.M.	1.44	1.26	-0.18	3	9.7
7. Bl.E.	2.26	1.71	-0.55	6	24.0
8. Bi.J.	0.97	0.66	-0.31	7	22.8
9. Gr.U.	2.48	2.15	-0.33	9	12.1
10. Sü.K.	1.81	1.22	-0.65	9	27.2
11. Gl.D.	0.82	0.42	-0.40	4	14.2
12. Te.A.	1.35	1.40	+0.05	3	5.8
13. Kö.W.	1.86	1.26	-0.60	10	35.0
14. Lu.C.	0.97	0.85	-0.12	3	7.0
15. We.E.	0.77	0.43	-0.34	6	15.0
16. Si.J.	1.67	1.14	-0.53	6	15.6
17. St.J.	1.31	0.81	-0.50	9	21.4
18. Ja.M.	3.19	2.00	-1.19	8	24.1
19. Sc.L.	1.26	0.93	-0.33	16	36.5
$\bar{x} \pm s$	1.51 ± 0.63	1.15 ± 0.5	0.36 ± 0.29	7.7 ± 3.8	22.8 ± 12.6

5.1.3 Immunglobulin M

Die Abbildungen 6a-6c enthalten die Ig M-Kurven von 3 Probandinnen (Kö.W., Ja.M., Sc.L.). Bei Patientin Kö.W. (Abb. 6a) schwankt die Ig M-Konzentration während der Plasmapherese-Behandlung um den Ausgangswert, d.h. es kommt zu keiner wesentlichen Verminderung der bereits initial geringfügig erniedrigten Ig M-Konzentration. Einen ähnlichen Kurvenverlauf findet man bei Patientin Ja.M. (Abb. 6b), deren Ausgangswert (0.83 g/l) etwas unter dem Normalwert Schwangerer (1.32 g/l, s.Tab. 3) liegt. Hier kommt es im Verlauf der Plasmapherese-Behandlung (Gesamtaustauschmenge 24.1 L) ebenfalls nur zu einer weiteren leichten Ig M-Verminderung. Bei Probandin Sc.L. (Abb. 6c) wurde vor der Austausch-behandlung eine im Normbereich Schwangerer liegende Ig M-Konzentration beobachtet. Die Ig M-Konzentration nimmt im Verlaufe der Plasmapherese-Behandlung zunächst sehr stark ab (bis etwa 3. Behandlungswoche), danach kommt es zu einem Plateau und am Ende der Therapie wird wieder ein Anstieg der Ig M-Konzentration beobachtet.

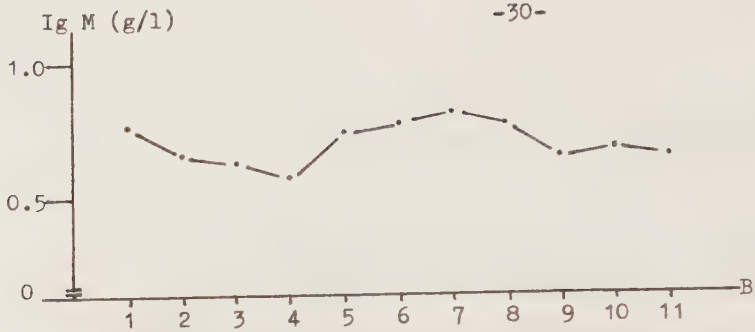

Abbildung 6a Patientin Kö.W; 25. SSW, Plasmapheresedauer 10 Wochen, Gesamtaustauschmenge 35.0 L, 21 Plasmapheresebehandlungen, Austausch/Pherese 1.67 L

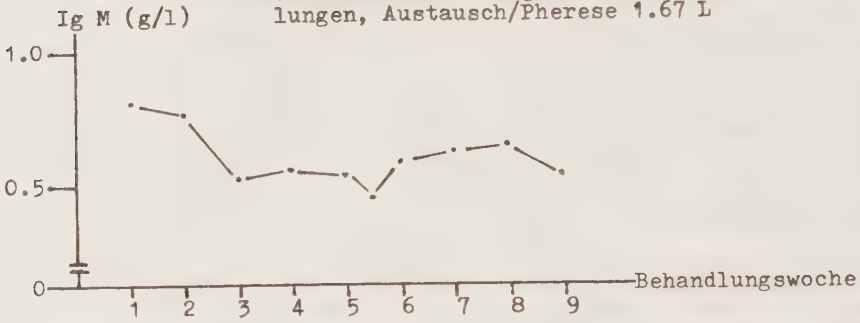

Abbildung 6b Patientin Ja.M; 21. SSW, Plasmapheresedauer 8 Wochen, Gesamtaustauschmenge 24.1 L, 19 Plasmapheresebehandlungen, Austausch/Pherese 1.27 L

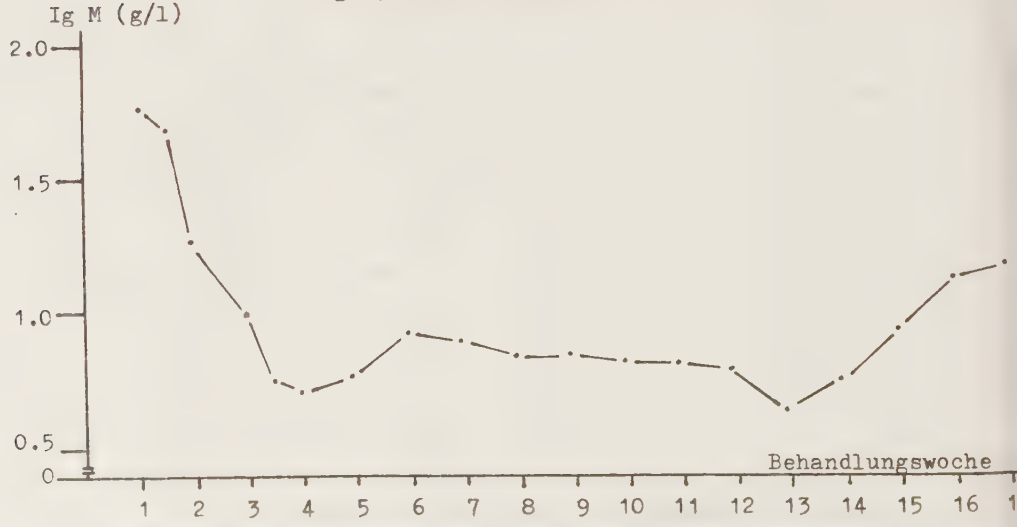

Abbildung 6c Patientin Sc.L; 18. SSW, Plasmapheresedauer 16 Woche Gesamtaustauschmenge 36.5 L, 28 Plasmapheresebehandlungen, Austausch/Pherese 1.1 L

Die Ig M-Kurven aller 19 Probandinnen wurden in der Abb. 7 zusammengefaßt. Wie bei den Ig A-Kurvenverläufen (s.Abb. 5) kommt es während der Plasmapherese-Behandlung nur zu einer mäßigen Konzentrationsverminderung. Auch hier stellt sich ab 4. Behandlungswoche ein Plateau ein. Die durchschnittliche Anfangskonzentration von 1.32 ± 0.58g Ig M/l liegt im Normbereich Schwangerer (s.Tab. 3).

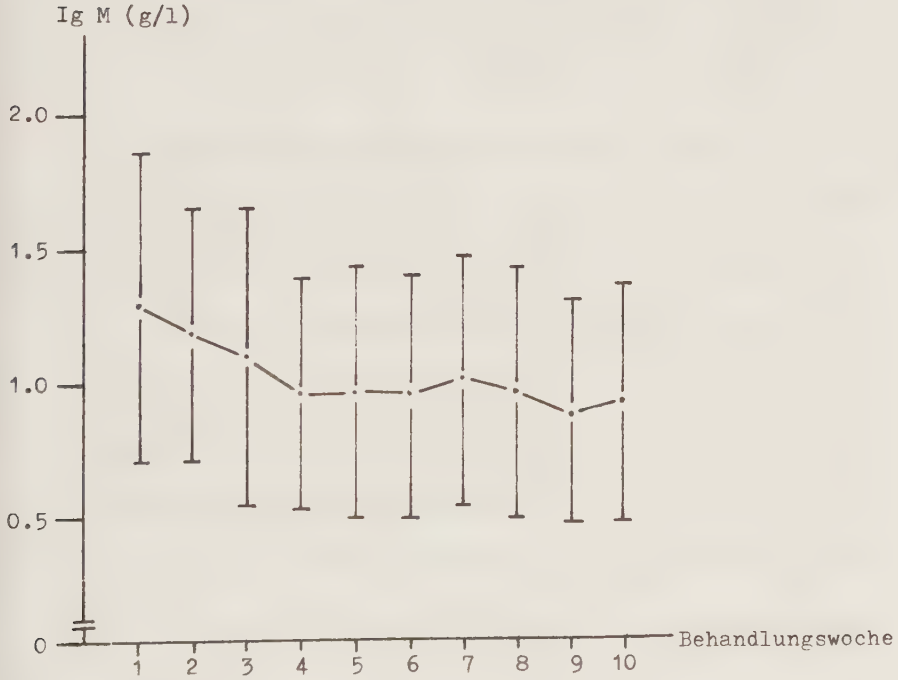

Abbildung 7 Mittelwerte und Standardabweichung der Ig M-Konzentration im Verlauf der Plasmapherese-Behandlung (n=8-19)

In der Tabelle 6 sind die Ig M-Werte aller Probandinnen zusammengefaßt. Wie bereits erwähnt wurde, lagen die Ig M-Konzentrationen bei den meisten Probandinnen am Beginn der Plasma-Austauschbehandlung im Normbereich Schwangerer. Sehr niedrige Ausgangswerte fanden sich bei den Probandinnen 3,8 und 13. Hier wurden Werte von 0.51, 0.62 und 0.77g Ig M/l ermittelt. Im Gegensatz dazu wurden hohe Ig M-Konzentrationen am Beginn der Plasmapherese-Behandlung bei den Probandinnen 1,11 und 17 beobachtet. Die Werte lagen hier bei 2.26, 2.06 und 2.26g Ig M/l.

In 7 von 19 Fällen kam es am Ende der Plasmapheresebehandlung zu einer mäßigen Ig M-Abnahme, die zwischen 0.2 und 0.56 g/l lag. Die mittlere Endkonzentration betrug 1.05 $\pm$ 0.42 g/l. Stärkere Ig M-Abnahmen (0.95 g/l bzw. 1.2 g/l) traten bei den Probandinnen 11 und 17 auf. Beide hatten relativ hohe Ig M-Werte vor Beginn der Therapie. Diese Ig M-Verminderungen traten auf, obwohl die Gesamtaustauschmenge in beiden Fällen unterschiedlich war (14.2 bzw. 21.4 L). Eine Korrelation zwischen Gesamtaustauschmenge und Ig M-Konzentration wurde nicht beobachtet.

Tabelle 6 Ig M-Konzentrationen zu Beginn und am Ende der Plasmapherese-Behandlung

Probandin	Ig M-Konzentration (g/l) am Anfang	am Ende	Differenz (g/l)	Pherese-dauer (Wochen)	Gesamt-austausch-menge (L)
1. Ke.S.	2.26	1.84	-0.42	7	21.7
2. Ga.D.	0.83	0.83	± 0	9	32.6
3. Le.W.	0.51	0.54	+0.03	9	29.1
4. Sc.L.	1.60	1.23	-0.37	6	19.7
5. St.A.	0.74	0.74	± 0	17	59.6
6. Se.M.	1.03	0.96	-0.07	3	9.7
7. Bl.E.	0.96	0.59	-0.37	6	24.0
8. Bi.J.	0.62	0.51	-0.11	7	22.8
9. Gr.U.	1.68	1.72	+0.04	9	12.1
10. Sü.K.	1.84	1.45	-0.39	9	27.2
11. Gl.D.	2.08	1.13	-0.95	4	14.2
12. Te.A.	1.84	1.64	-0.20	3	5.8
13. Kö.W.	0.77	0.62	-0.15	10	35.0
14. Lu.C.	1.06	1.00	-0.06	3	7.0
15. We.E.	0.90	0.86	+0.04	6	15.0
16. Si.J.	1.49	1.45	-0.04	6	15.6
17. St.J.	2.26	1.06	-1.20	9	21.4
18. Ja.M.	0.83	0.56	-0.27	8	24.1
19. Sc.L.	1.76	1.20	-0.56	16	36.5
$\bar{x} \pm s$	1.32 ± 0.58	1.05 ± 0.42	0.27 ± 0.34	7.7 ± 3.8	22.8 ± 12.6

5.1.4. Zusammenfassende Darstellung der bei der Bestimmung der Immunglobuline beobachteten Veränderungen

In den Abbildungen 8a und 8b sind die bei zwei Probandinnen gemessenen Konzentrationen der Immunglobuline G, A und M aufgezeichnet. Bei der Probandin Sc.L. (Abb. 8a) korrelieren die Kurvenverläufe der drei Immunglobulin-Klassen gut miteinander. Am Anfang der Behandlung lagen alle Immunglobulin-Konzentrationen im Normbereich Schwangerer. Im Prinzip weisen die drei Kurven einen sehr ähnlichen Verlauf auf. Nach der initialen Konzentrationsabnahme, die beim Ig G am stärksten ausgeprägt ist, stellt sich ab 3. Behandlungswoche ein Plateau ein.

Die in der Abbildung 8b aufgezeichneten Immunglobulin-Kurvenverläufe bei der Probandin Sü.K. korrelieren ebenfalls gut miteinander. Die Ausgangskonzentrationen aller drei Immunglobulin-Klassen liegen im oberen Normbereich Schwangerer. Auch hier stellt sich nach der anfänglichen Verminderung der Konzentrationen ab 4. Behandlungswoche ein Plateau ein, die stärksten Abnahmen wurden wiederum beim Ig G beobachtet.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die drei von uns untersuchten Immunglobuline G, A und M einen prinzipiell ähnlichen Kurvenverlauf aufweisen. Offenbar finden unter der intensiven Plasmapherese die deutlichsten Verminderungen beim Ig G statt, während es beim Ig A und Ig M zu insgesamt geringfügigeren Konzentrationsveränderungen kommt.

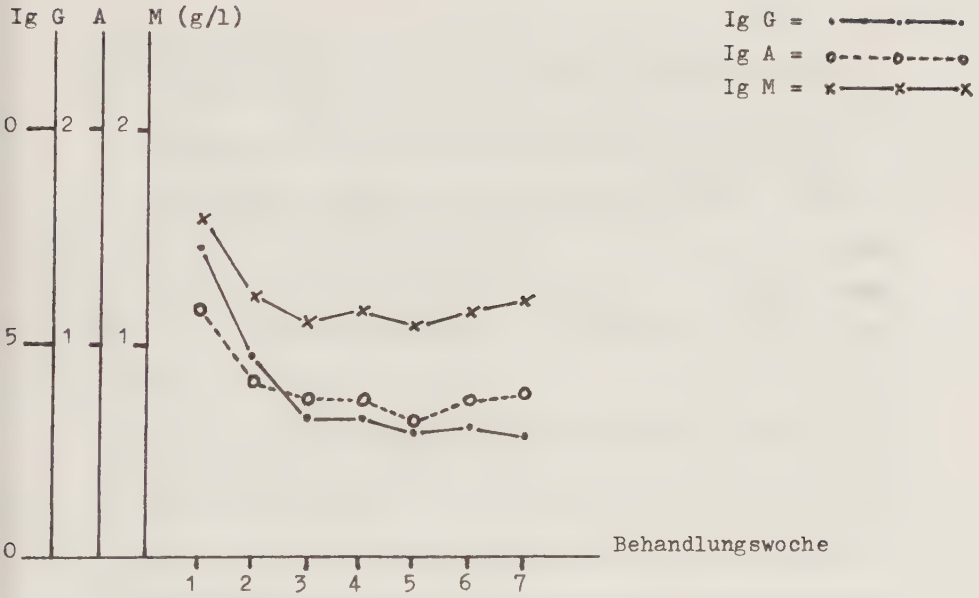

Abbildung 8a Vergleichende Immunglobulin-Darstellung bei Probandin Sc.L.

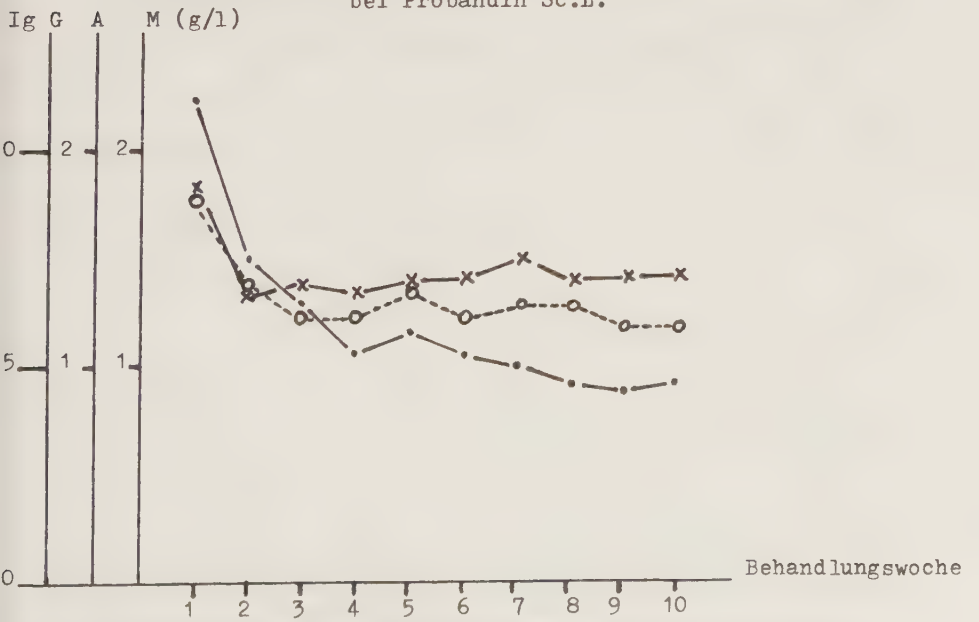

Abbildung 8b Vergleichende Immunglobulin-Darstellung bei Probandin Sü.K.

5.2 Albumin

Die bei 19 Schwangeren im Verlaufe der Plasmapherese-Behandlung ermittelten Albumin-Konzentrationen sind in Abb. 9 zusammengefaßt. Die Anfangskonzentration von 25.1 ± 4.2g Albumin/l liegt bereits deutlich unter dem Streubereich Nichtschwangerer (35-55g Albumin/l), sie entspricht aber der Konzentration, die als Normalwert bei Schwangeren im III. Trimenon gefunden worden ist (s.Tab. 3).

Im Verlaufe der Plasmapherese-Behandlung kommt es bei fast allen Schwangeren zu einer mäßigen, selten stärkeren Zunahme der Albumin-Konzentration, die besonders in der ersten Behandlungswoche deutlich ausgeprägt ist. Die Albumin-Konzentration liegt am Ende der Austauschbehandlung im Durchschnitt bei 28.0 ± 2.9 g/l, sie ist also (im Vergleich zum Beginn der Behandlung), geringfügig erhöht.

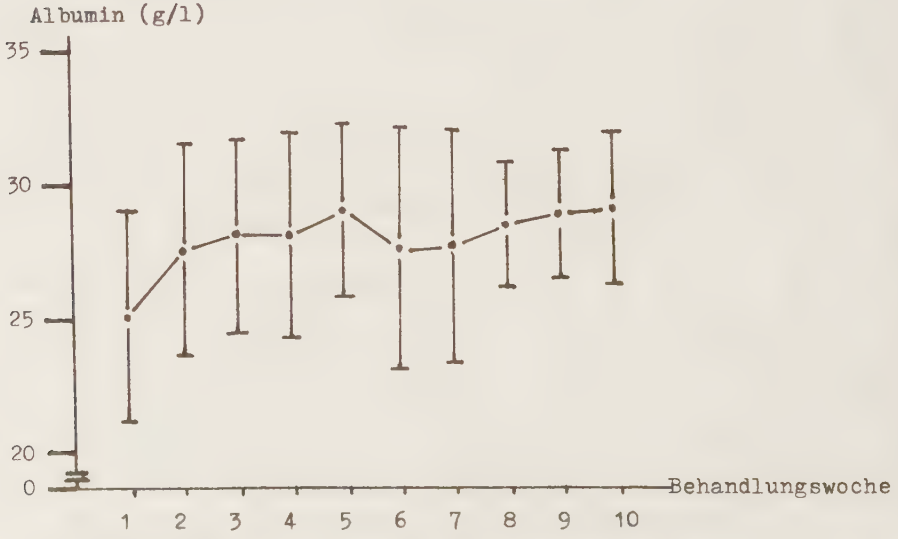

Abbildung 9 Mittelwerte und Standardabweichung der Albumin-Konzentration im Verlauf der Plasmapherese-Behandlung (n=8-19)

In Tabelle 7 sind die bei 19 Schwangeren erhaltenen Albumin-Konzentrationen zusammengefaßt. Die von uns ermittelte Anfangskonzentration wurde auch von anderen Autoren bei Schwangeren gefunden (6,13,14,19,20).

Bei 12 von 19 Fällen fanden sich am Ende der Plasmapherese-Therapie höhere Albumin-Konzentrationen als zu Beginn der Behandlung. Die stärksten Zunahmen (9.0 g/l, 8.4 g/l und 9.7 g/l) wurden bei jenen Probandinnen gemessen, deren Anfangswerte deutlich unter dem Durchschnitt lagen (Probandinnen 2,3,17).

Nach jeder Plasmapherese-Behandlung erhielten die Frauen die Menge an 4%-iger Albuminlösung substituiert, die ihnen als Plasmamenge entnommen wurde. Auf diese Weise wurde mehr Albumin zugeführt als ihnen entnommen worden war. Die Albumin-Konzentration im Plasma der Frauen lag bei 25 g/l (s.Tab.), die Albumin-Konzentration in der Substitutionslösung bei 40 g/l. Dies erklärt den in Abbildung 9 dargestellten mäßigen Anstieg der Albumin-Konzentration.

Tabelle 7 Albumin-Konzentrationen zu Beginn und am Ende der Plasmapherese-Behandlung

Probandin	Albumin-Konzentration (g/l) am Anfang	am Ende	Differenz (g/l)	Pherese-dauer (Wochen)	Gesamt-austausch-menge (L)
1. Ke.S.	25.5	27.3	+1.8	7	21.7
2. Ga.D.	19.3	28.3	+9.0	9	32.6
3. Le.W.	17.1	25.5	+8.4	9	29.1
4. Sc.L.	23.8	26.4	+2.6	6	19.7
5. St.A.	26.4	28.3	+1.9	17	59.6
6. Se.M.	28.3	32.0	+3.7	3	9.7
7. Bl.E.	24.6	25.4	+0.8	6	24.0
8. Bi.J.	28.3	27.4	-0.9	7	22.8
9. Gr.U.	30.1	29.2	-0.9	9	12.1
10. Sü.K.	30.1	30.1	± 0	9	27.2
11. Gl.D.	27.3	33.9	+6.6	4	14.2
12. Te.A.	17.1	20.4	+3.3	3	5.8
13. Kö.W.	23.8	27.2	+3.4	10	35.0
14. Lu.C.	22.9	26.4	+3.5	3	7.0
15. We.E.	29.2	26.4	-2.8	6	15.0
16. Si.J.	26.4	32.0	+5.6	6	15.6
17. St.J.	19.5	29.2	+9.7	9	21.4
18. Ja.M.	28.3	27.5	-0.8	8	24.1
19. Sc.L.	29.2	28.3	-0.9	16	36.5
$\bar{x} \pm s$	25.1 ± 4.2	28.0 ± 2.9	2.9 ± 3.4	7.7 ± 3.8	22.8 ± 12.6

5.3 Transferrin

Die bei 19 Schwangeren erhaltenen Kurvenverläufe von Transferrin sind in Abb. 10 zusammengefaßt. Die mittlere Ausgangskonzentration beträgt 3.06g Transferrin/l, sie nimmt im Verlaufe der Austauschbehandlung etwa bis 5. Behandlungswoche geringfügig ab, während ab 6. Behandlungswoche wieder eine Zunahme der Transferrin-Konzentration beobachtet wurde. Die Anfangskonzentration liegt unter dem bei Schwangeren mitgeteilten Normalwert von 4.5 g/l (s.Tab. 3). Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, daß die in der Literatur beschriebene deutliche Zunahme der Transferrin-Konzentration erst im dritten Trimenon stattfindet. Die von uns untersuchten Probandinnen kamen im Durchschnitt gegen Ende des zweiten Trimenon (25. SSW) zur Plasmapherese-Behandlung.

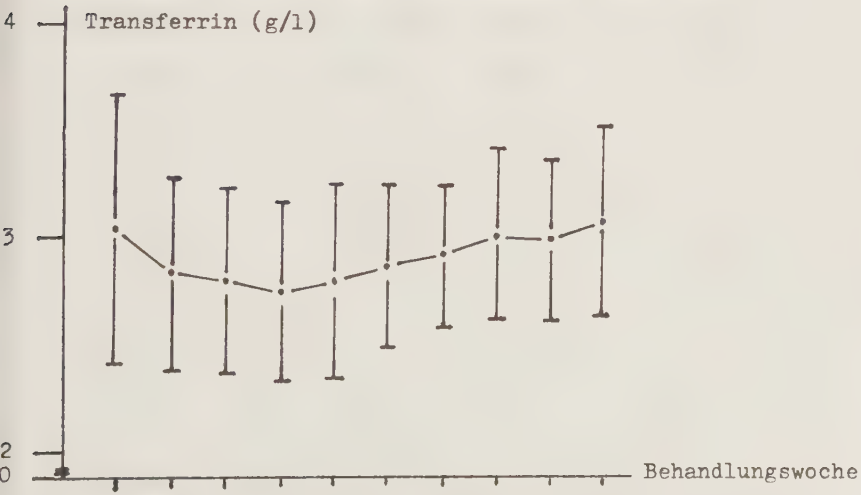

Abbildung 10 Mittelwerte und Standardabweichung der Transferrin-Konzentration während der Plasmapherese-Behandlung (n=8-19)

Tabelle 8 Transferrin-Konzentration am Beginn und am Ende der Plasmapherese-Behandlung

Probandin	Transferrin-Konzentration (g/l) am Anfang	am Ende	Differenz (g/l)	Pheresedauer (Wochen)	Gesamtaustauschmenge (L)
1. Ke.S.	2.54	3.09	+0.55	7	21.7
2. Ga.D.	3.02	3.84	+0.82	9	32.6
3. Le.W.	2.81	2.81	± 0	9	29.1
4. Sc.L.	3.60	2.86	-0.74	6	19.7
5. St.A.	2.34	3.31	+0.97	17	59.6
6. Se.M.	2.67	3.02	+0.35	3	9.7
7. Bl.E.	2.40	2.88	+0.48	6	24.0
8. Bi.J.	3.47	3.62	+0.15	7	22.8
9. Gr.U.	3.39	3.62	+0.23	9	12.1
10. Sü.K.	4.65	2.88	-1.77	9	27.2
11. Gl.D.	4.00	3.47	-0.53	4	14.2
12. Te.A.	3.02	2.08	-0.94	3	5.8
13. Kö.W.	3.54	3.02	-0.52	10	35.0
14. Lu.C.	2.47	2.21	-0.26	3	7.0
15. We.E.	2.76	3.24	+0.48	6	15.0
16. Si.J.	2.61	2.54	-0.07	6	15.6
17. St.J.	2.54	2.74	+0.20	9	21.4
18. Ja.M.	2.81	2.88	+0.07	8	24.1
19. Sc.L.	3.47	3.91	+0.44	16	36.5
$\bar{x} \pm s$	3.06 ± 0.61	3.05 ± 0.50	0.01 ± 0.55	7.7 ± 3.8	22.8 ± 12.6

Die Tabelle 8 enthält die Anfangs- und Endkonzentrationen von Transferrin. Bei nichtschwangeren Frauen wurden Transferrin-

Werte gemessen, die zwischen 2.0 und 4.0 g/l liegen. Wie die Tab. 8 zeigt, liegen die bei Schwangeren am Beginn der Plasmapherese-Behandlung gemessenen Transferrin-Konzentrationen in diesem Normbereich. Allerdings kamen die Schwangeren im Durchschnitt gegen Ende des zweiten Trimenons zur Plasmapherese-Behandlung, sodaß die erst im dritten Trimenon stattfindende Erhöhung der Transferrin-Konzentration (1,13) auch noch nicht zu erwarten war. Wie Tab. 8 zeigt, waren der mittlere Anfangs- und Endwert praktisch identisch, d.h. durch die Plasmapherese-Behandlung wurde die erwartete Transferrin-Zunahme verhindert. Tatsächlich ist also eine Transferrin-Abnahme zu registrieren.

5.4 Fibrinogen

Die bei 15 Probandinnen erhaltenen Kurvenverläufe von Fibrinogen sind in Abb. 11 zusammengefaßt. Die mittlere Ausgangskonzentration beträgt 3.8 $\pm$ 1.1g Fibrinogen/l. Im Verlaufe der Plasma-Austauschbehandlung nimmt die Konzentration nur geringfügig ab und liegt im Durchschnitt etwa bei 3.4g Fibrinogen/l. Ähnlich wie beim Transferrin liegt die Ausgangskonzentration unter dem bei Schwangeren mitgeteilten Normalwert von 4 bis 6 g/l (s.Tab. 3). Möglicherweise ist dies ebenfalls auf die erst gegen Ende der Gravidität stattfinde deutliche Zunahme der Fibrinogen-Konzentration zurückzuführen.

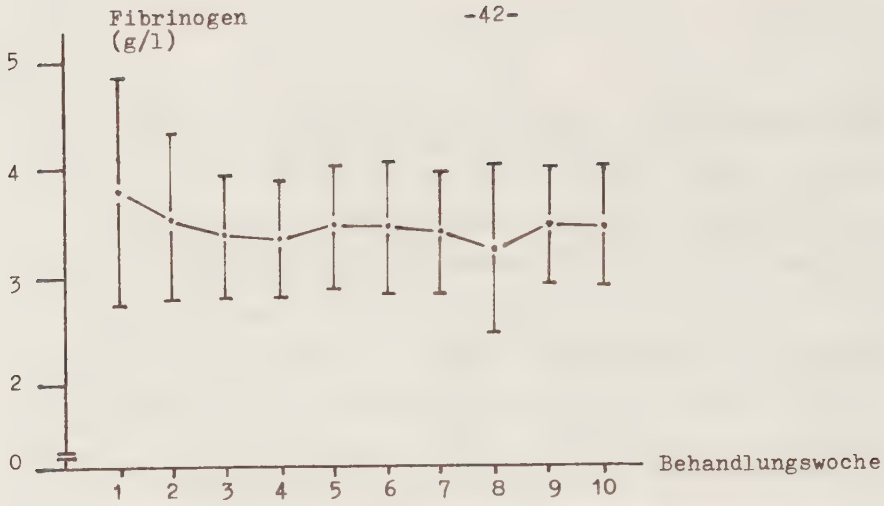

Abbildung 11 Mittelwerte und Standardabweichung der Fibrinogen-Konzentration im Verlauf der Plasmapherese-Behandlung (n=6-15)

In der Tabelle 9 sind die bei Bestimmung der Fibrinogen-Konzentration erhaltenen Werte zusammengestellt. Bei einigen Probandinnen (10,11,16,19) konnten zu Beginn bzw. am Ende der Plasmapherese-Behandlung keine ablesbaren Werte gemessen werden, da die Präzipitatringe zu groß waren. Da sich in der Mancini-Technik unter Verwendung der Fibrinogen-NOR-Partigen-Platten maximal ca. 9g Fibrinogen/l bestimmen lassen, lagen in diesen Fällen offenbar höhere Konzentrationen vor.

Die im Serum Schwangerer gemessene Fibrinogen-Konzentration wurde in der Literatur mit 5.0 g/l (s.Tab. 3) angegeben. Da die Fibrinogen-Konzentration in der Schwangerschaft annähernd linear zunimmt (10) handelt es sich offenbar bei dem Wert um einen ziemlich am Ende der Schwangerschaft gemessenen Wert. Wir bestimmten einen Mittelwert von 3.8 $\pm$ 1.1 g/l. Die in dieser Arbeit untersuchten Probandinnen wurden dagegen meist erstmals am Ende des II. Trimenon untersucht. Am Ende der Plasmapherese-Behandlung lag der Mittelwert etwas niedriger

(3.3 ± 0.6 g/l). Diese Abnahme dürfte damit noch in der Schwankungsbreite der Methode liegen. Berücksichtigt man jedoch die zu erwarten gewesene Fibrinogen-Zunahme, so kommt es im Verlauf der Behandlung wie beim Transferrin zu einer Fibrinogen-Abnahme.

Tabelle 9 Fibrinogen-Konzentrationen zu Beginn und am Ende der Plasmapherese-Behandlung

Probandin	Fibrinogen-Konzentration (g/l) am Anfang	am Ende	Differenz (g/l)	Pherese-dauer (Wochen)	Gesamt-austausch-menge (L)
1. Ke.S.	3.08	3.52	+0.44	7	21.7
2. Ga.D.	3.44	3.75	+0.33	9	32.6
3. Le.W.	3.00	3.00	± 0	9	29.1
4. Sc.L.	4.56	3.75	-0.81	6	19.7
5. St.A.	3.22	3.68	+0.46	17	59.6
6. Se.M.	3.00	4.07	+1.07	3	9.7
7. Bl.E.	4.39	2.72	-1.67	6	24.0
8. Bi.J.	3.52	2.44	-1.08	7	22.8
9. Gr.U.	4.31	3.83	-0.48	9	12.1
10. Sü.K.	n.f.	n.f.	n.f.	9	27.2
11. Gl.D.	n.f.	n.f.	n.f.	4	14.2
12. Te.A.	3.22	2.42	-0.80	3	5.8
13. Kö.W.	3.00	3.08	+0.08	10	35.0
14. Lu.C.	2.72	2.58	-0.14	3	7.0
15. We.E.	3.44	4.56	+1.12	6	15.0
16. Si.J.	n.f.	n.f.	n.f.	6	15.6
17. St.J.	4.65	3.15	-1.50	9	21.4
18. Ja.M.	7.25	3.22	-4.03	8	24.1
19. Sc.L.	n.f.	n.f.	n.f.	16	36.5
$\bar{x} \pm s$	3.8 ± 1.1	3.3 ± 0.6	0.5 ± 0.6	7.7 ± 3.8	22.8 ± 12.6

n.f.= nicht feststellbar

5.5 Antithrombin III

Die Antithrombin III-Konzentrationen der 19 Probandinnen sind in der Abbildung 10 zusammengestellt. Die mittlere Antithrombin III-Konzentration schwankt im Verlauf der Plasmapherese-Behandlung nur geringfügig um die Anfangskonzentration von 0.325 g/l. Da es in der Gravidität zu keinen Veränderungen der Antithrombin III-Konzentration kommt, ist der Normalwert Schwangerer (0.3g Antithrombin III/l, s.Tab. 3) mit dem Normalwert Nichtschwangerer identisch.

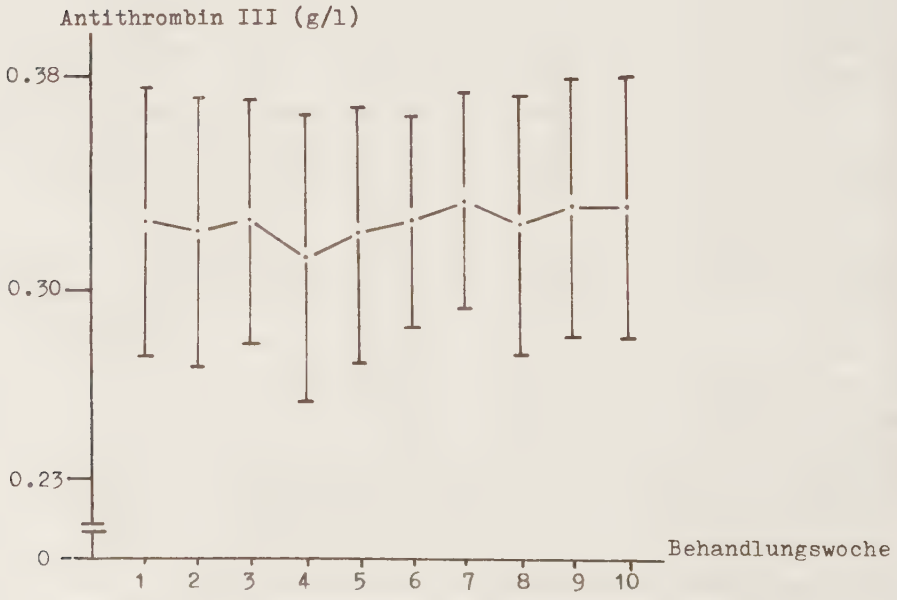

Abbildung 12 Mittelwerte und Standardabweichung der Antithrombin III-Konzentration im Verlauf der Plasmapherse-Behandlung (n=8-19)

Die im Verlaufe der Plasmapherese-Behandlung ermittelten Antithrombin III-Konzentrationen sind in der Tabelle 10 zusammengefaßt. Die mittlere Ausgangskonzentration beträgt 0.325 ± 0.05g Antithrombin III/l. Bei einigen Schwangeren wurden geringfügig niedrigere Anfangswerte gemessen (Probandinnen 1,12,14), während etwas über dem Mittelwert liegende Antithrombin III-Konzentrationen bei 4 Probandinnen (4,10,11,19) festgestellt wurden.

Wir beobachteten während der Plasma-Austauschbehandlung sowohl mäßige Abnahmen der Antithrombin III-Konzentration, als auch geringgradige Zunahmen. Es handelt sich aber offenbar nicht um signifikante Veränderungen. Eine Korrelation zwischen Antithrombin III-Konzentration und Gesamtaustauschmenge wurde nicht gesehen.

Tabelle 10 Antithrombin III-Konzentrationen zu Beginn und am Ende der Plasmapherese-Behandlung

Probandin	Antithrombin III-Konzentration (g/l) am Anfang	am Ende	Differenz (g/l)	Pherese-dauer (Wochen)	Gesamt-austausch-menge (L)
1. Ke.S.	0.25	0.32	+0.07	7	21.7
2. Ga.D.	0.34	0.34	± 0	9	32.6
3. Le.W.	0.31	0.27	-0.04	9	29.1
4. Sc.L.	0.38	0.34	-0.04	6	19.7
5. St.A.	0.36	0.34	-0.02	17	59.6
6. Se.M.	0.28	0.31	+0.03	3	9.7
7. Bl.E.	0.32	0.31	-0.01	6	24.0
8. Bi.J.	0.32	0.30	-0.02	7	22.8
9. Gr.U.	0.32	0.29	-0.03	9	12.1
10. Sü.K.	0.38	0.34	-0.04	9	27.2
11. Gl.D.	0.38	0.32	-0.06	4	14.2
12. Te.A.	0.27	0.25	-0.02	3	5.8
13. Kö.W.	0.36	0.44	+0.08	10	35.0
14. Lu.C.	0.21	0.24	+0.03	3	7.0
15. We.E.	0.29	0.29	± 0	6	15.0
16. Si.J.	0.31	0.35	+0.04	6	15.6
17. St.J.	0.36	0.35	-0.01	9	21.4
18. Ja.M.	0.32	0.24	-0.08	8	24.1
19. Sc.L.	0.42	0.31	-0.11	16	36.5
$\bar{x} \pm s$	0.325 ± 0.05	0.311 ± 0.05	0.014 ± 0.03	7.7 ± 3.8	22.8 ± 12.6

5.5.1 Photometrische Antithrombin III-Bestimmung

Tabelle 11 Photometrisch ermittelte Antithrombin III-Konzentrationen

Probandin	Antithrombin III-Konzentration (in IU/ml) am Anfang	am Ende	Differenz (in IU/ml)	Pherese-dauer (wochen)	Gesamt-austausch-menge (L)
13. Kö.W.	14.0	15.2	+1.2	10	35.0
14. Lu.C.	8.2	9.2	+1.0	3	7.0
15. We.E.	11.1	9.5	-1.6	6	15.0
18. Ja.M.	10.5	10.0	-0.5	8	24.1
19. Sc.L.	10.7	10.4	-0.3	16	36.5

Die Tabelle 11 enthält die Antithrombin III-Werte von 5 Probandinnen, bei denen der Antithrombin III-Gehalt photometrisch zu Beginn und am Ende der Plasmapherese-Behandlung bestimmt werden konnte. Soweit aus den wenigen Bestimmungen Rückschlüsse gezogen werden können, läßt sich auch hier feststellen, daß es durch die Plasma-Austauschbehandlung zu keiner signifikanten Veränderung der Antithrombin III-Konzentration kommt. Auch die bisher vorgelegten Untersuchungen in der Schwangerschaft zeigen, daß es durch die Gravidität zu keiner Antithrombin III-Veränderung kommt (5,8,22).

5.5.2 Vergleich beider Methoden

Tabelle 12 Vergleich der in der Mancini-Technik gemessenen Antithrombin III-Konzentration (g/l) mit der photometrisch bestimmten Konzentration (IU/ml)

Probandin	Antithrombin III-konzentration (g/l) am Anfang	am Ende	Differenz (in %)	Antithrombin III-konzentration (IU/ml) am Anfang	am Ende	Differe (in %)
13. Kö.W.	0.36	0.44	+22.2	14.0	15.2	+8.6
14. Lu.C.	0.21	0.24	+14.3	8.2	9.2	+12.2
15. We.E.	0.29	0.29	± 0	11.1	9.5	-14.4
18. Ja.M.	0.32	0.24	-25.0	10.5	10.0	-4.8
19. Sc.L.	0.42	0.31	-26.2	10.7	10.4	-2.8

In der Tabelle 12 sind die Antithrombin III-Konzentrationen in g/l bzw. IU/ml von 5 Probandinnen (13,14,15,18,19) zusammengefaßt, bei denen wir Antithrombin III-Bestimmungen mit beiden Methoden durchführten. Beim Vergleich der Werte zeigt sich, daß die in beiden Methoden gefundenen Werte gut miteinander korrelieren. Eine Zunahme der immunologisch bestimmten Konzentration von Antithrombin III führte bei den Probandinnen 13 und 14 auch zu einem Anstieg der photometrisch ermittelten Werte. Dies ließ sich auch bei einer Antithrombin III-Abnahme (Probandinnen 18 und 19) nachweisen, allerdings nahmen hier die photometrisch gemessenen Konzentrationen geringer ab als die immunologisch bestimmten Antithrombin III-Werte. Lediglich bei der Probandin 15 fand sich eine deutliche Diskrepanz. Während bei der immunologischen Messung

Anfangs- und Endwert identisch waren, wurde bei der photometrischen Bestimmung eine Antithrombin III-Abnahme von 14.4 % beobachtet.

5.5.3 Klinische Bedeutung von Antithrombin III

Eine Verminderung der Antithrombin III-Konzentration kann zu Thrombose führen. Da es durch die intensiven Plasmapheresen zu keiner signifikanten Erniedrigung der Antithrombin III-Konzentration kommt, ist eine als Folge der Plasmapherese-Behandlung auftretende Thrombose kaum zu erwarten.

Bei der Probandin Bl.E. wurde gegen Ende der Austauschbehandlung eine leichte Thrombose im linken Bein beobachtet, die Antithrombin III-Konzentrationen sind in der Abbildung 12 dargestellt. Der Kurvenverlauf ist unauffällig, die Werte bewegen sich um den Normalwert von 0.3g Antithrombin III/l.

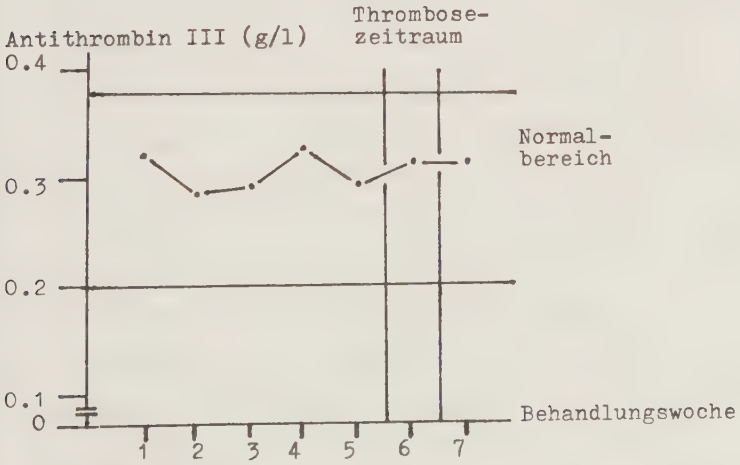

Abbildung 13 Klinische Bedeutung von Antithrombin III, Probandin Bl.E.

6.0 Diskussion

Mit Hilfe der Mancini-Technik steht seit einigen Jahren ein Verfahren zur Verfügung, mit dem auf einfache Weise die Bestimmung von Plasmaproteinen und Gerinnungsfaktoren möglich ist. In der Literatur existieren zahlreiche Arbeiten, die sich mit den Plasmaproteinen und Gerinnungsfaktoren im Serum Gesunder beschäftigt haben. Dabei wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen Männern und Frauen beobachtet.

Zahlreiche Untersuchungen wurden bei schwangeren Frauen durchgeführt (1,5,6,9,10,11,13,14,17,19,20,22,23). Allerdings weichen die mitgeteilten Befunde zum Teil erheblich voneinander ab. Dies liegt offenbar daran, daß die Untersuchungen nicht immer im gleichen Schwangerschaftstrimenon durchgeführt wurden und daß die Qualität der verwendeten Agarplatten bei der Mancini-Technik nicht immer einheitlich war. Über Veränderungen der Albumin- und Fibrinogenkonzentration bei Schwangeren wurde mehrfach berichtet (s. 13,17, 20). Winterhoff und Kramann (23) bestimmten die Gammaglobuline G, A und M im Serum von 45 Schwangeren. Es wurde festgestellt, daß die Ig G-Spiegel im Verlauf der Gravidität um über 30% absinken, Ig A eine nicht signifikante sinkende Tendenz zeigt und Ig M unbeeinflußt bleibt. Auch Schwarz und Mitarbeiter (19) beobachteten eine Erniedrigung der Serum-Ig G-Spiegel Schwangerer, während die Ig M-Konzentration sich nicht veränderte. Ferner ermittelten sie in den 120 von ihnen untersuchten Fällen überwiegend Ig A-Werte, die sich an der unteren Grenze des Streubereichs Nicht-

schwangerer bewegten (ab dem II. Trimenon). Beim Albumin wurden deutliche Abnahmen beobachtet. Gleichmann und Mitarbeiter (6) fanden bei 25 Schwangeren (III. Trimenon) sowohl erniedrigte Ig G- als auch Ig A-Serumspiegel (um 24.5% bzw. 19.5%), die Ig M-Werte waren unverändert, während Albumin deutlich vermindert (-31.9%) und Transferrin deutlich erhöht war (+45.5%). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Stimson (20). So beobachtete er bei der Untersuchung von 35 Schwangeren im III. Trimenon Ig G-Verminderungen um 20.6%. Die Ig A-Konzentration war ebenfalls um 20.5% vermindert, während beim Ig M keine Veränderungen gesehen wurden. Die Transferrin-Werte nahmen deutlich zu (+36.5%), die Albumin-Konzentration fiel um 21.4% ab.

Von den Ergebnissen der übrigen Untersucher weichen lediglich die bei etwa 60 Probandinnen gefundenen Immunglobulin-Werte von Mendenhall (9) ab. Bei keiner der Immunglobulin-Klassen G, A oder M beobachtete er im Verlauf der Schwangerschaft wesentliche Veränderungen gegenüber Nichtschwangeren, die Albumin-Werte waren ab dem II. Trimenon um etwa 38% erniedrigt und bei Transferrin wurden im gleichen Zeitraum Erhöhungen um etwa 50% gesehen. Die von Reboud et al. (14) bei 135 Probandinnen beobachtete Albuminverminderung um ca. 30% findet bis Ende des II. Trimenon statt, während die Fibrinogenzunahme um etwa 30 % erst im III. Trimenon beobachtet wurde. Eine deutliche Albuminverminderung und eine Transferrinzunahme, die im III. Trimenon 50 bis 100% über dem Normalwert Nichtschwangerer liegt, wurde auch von Rathgen (13) beschrieben.

Von Bothwell et al. (1) wurden Transferrin-Werte gemessen, die im letzten Trimenon um 20-50% erhöht sind, im zweiten Trimenon beträgt die Zunahme lediglich 15-20% gegenüber Nichtschwangeren. Bereits von vielen Untersuchern wurden die Veränderungen der Fibrinogen-Konzentration im Plasma von Schwangeren beschrieben. Schander und Egli (17) fassen die Ergebnisse dahingehend zusammen, daß es besonders mit Beginn des III. Trimenon zu einem signifikanten Anstieg des Fibrinogenspiegels von normalerweise 3 g/l auf Werte um 4-6 g/l kommt. Auch Oliver und Mitarbeiter (10) ermittelten diese Zunahmen bei über 300 Probandinnen im dritten Trimenon. Sowohl bei Gerlach und Genz (5), als auch bei Marx (8) wird eine im Verlauf der Schwangerschaft absinkende Antithrombin III-Konzentration diskutiert, die beobachteten Veränderungen sind jedoch nicht signifikant. Weenink und Mitarbeiter (22) fanden bei 94 Probandinnen im Verlauf der Gravidität keine Veränderungen der Antithrombin III-Konzentration.

Es erschien deshalb wichtig, bei der Beurteilung der unter intensiver Plasmapherese beobachteten Veränderungen die bei den Frauen vor Beginn der Therapie ermittelten Werte als Normalwerte für Schwangere im II./III. Trimenon zu bestimmen. Wie die Tabelle 3 zeigt, wurde bei allen Schwangeren eine Erniedrigung der Ig G-Werte gesehen. Der Mittelwert lag bei 8.36 $\pm$ 2.18 g/l und entsprach somit den Werten, die von anderen Autoren mitgeteilt wurden (8.5 g/l). Im Vergleich dazu wurde bei Nichtschwangeren eine mittlere Ig G-Konzentration von 12.5 g/l beobachtet.

Ebenso wurden bei den meisten Patientinnen erniedrigte Ig A-Spiegel gesehen (1.51 ± 0.63 g/l), sie stimmten gut mit der in der Literatur angegebenen mittleren Konzentration von 1.55 g/l überein. Die mittlere Ig A-Konzentration im Serum Nichtschwangerer wird mit 2.1 g/l angegeben.

Auch beim Ig M stimmte der von uns gemessene Mittelwert im Serum Schwangerer (1.32 ± 0.58 g/l) mit den von anderen Autoren angegebenen Werten überein (1.6 g/l). Die Ig M-Konzentration Schwangerer ist mit derjenigen im Serum Nichtschwangerer identisch.

Tabelle 3 zeigt, daß alle Probandinnen eine deutliche Hypalbuminämie aufweisen (25.1 ± 4.2 g/l). Dieser Wert wurde auch in der Literatur angegeben (ca. 28 g/l) und lag damit deutlich unter dem Mittelwert Nichtschwangerer (44 g/l).

Die für Transferrin (3.06 ± 0.61 g/l) und Fibrinogen (3.8 ± 1.1 g/l) ermittelten Durchschnittskonzentrationen unterscheiden sich nur wenig von den mittleren Konzentrationen im Serum Nichtschwangerer (2.95g Transferrin/l bzw. 3.0g Fibrinogen/l). Bei den in der Literatur angegebenen Normalwerten Schwangerer von 4.5g Transferrin/l bzw. 5.0g Fibrinogen/l handelt es sich um Durchschnittswerte am Ende der Schwangerschaft, unsere Probandinnen kamen jedoch bereits gegen Ende des II. Trimenon zur Behandlung, sodaß die von allen Autoren beschriebenen deutlichen Konzentrationszunahmen auch noch nicht zu erwarten waren.

Die Antithrombin III-Werte betrugen im Durchschnitt 0.325 ± 0.05

g/l. Da es in der Gravidität zu keiner eindeutigen Veränderung gegenüber Nichtschwangeren kommt (5,8,22), handelt es sich um einen erwartungsgemäßen Mittelwert. Im Vergleich dazu wurde bei Nichtschwangeren eine mittlere Antithrombin III-Konzentration von 0.3 g/l ermittelt.

Bei der intensiven Plasmapherese, die bei 19 Schwangeren durchgeführt wurde, ergaben sich bei den einzelnen von uns untersuchten Parametern charakteristische Veränderungen. Die intensive Plasmapherese wurde frühestens in der 16., spätestens in der 32. Schwangerschaftswoche begonnen, die Gesamtdauer der Behandlung war im Durchschnitt knapp 8 Wochen (von 3 bis 17 Wochen). Zweimal wöchentlich wurde den Frauen pro Sitzung 1.5 Liter Plasma entzogen, die mittlere Gesamtaustauschmenge betrug 22.8 Liter Plasma (von 5.8 bis 59.6 L).

Bei allen untersuchten Fällen kam es zu einer Erniedrigung des Ig G-Spiegels, die auch nicht durch die Substitution mit intravenös appliziertem Ig G Intraglobin F verhindert werden konnte. Diese Abnahme trat sofort nach Beginn der intensiven Plasmapherese ein und erreichte das Maximum in der 4. Behandlungswoche. Danach gingen die Kurven in einen plateauartigen Verlauf über. Offenbar ließ sich durch die zum Teil hochdosierte Ig G-Zufuhr dieser Verlauf nicht beeinflussen. Bei 2 Probandinnen wurden im Verlauf von 8 bzw. 10 Behandlungswochen 75 bzw. 80g Intraglobin F appliziert. Da pro Woche zwischen 2 und 4 Liter Plasma und somit 15-25g Ig G entnommen wurde, aber nur etwa 5g Ig G wöchentlich verabfolgt wurden, ist diese deutliche Verminderung der Ig G-Serumkonzentration gut erklärbar

Über ähnliche Kurvenverläufe wurde auch von einigen englischen Arbeitsgruppen berichtet (3,4,15,16), die ebenfalls intensive Plasmapheresen bei Schwangeren mit drohendem M.h.n. durchführten. Clarke und Mitarbeiter (3) entnahmen bei 11 Probandinnen wöchentlich 2.5 Liter Plasma, sahen jedoch von der Substitution an Spenderplasma wegen der Hepatitisgefahr ab. Die mittels Mancini-Technik gemessenen Ig G-Werte zeigten im Verlauf der Behandlung eine deutliche Abnahme.

Die mit Abstand meisten Untersuchungen wurden von Fraser und Mitarbeitern (4) durchgeführt. Von insgesamt 96 Probandinnen wurden 44 mit intensiver Plasmapherese und Intrauteriner Bluttransfusion (IUT) behandelt, die restlichen 52 wurden nur der intensiven Plasmapherese unterzogen. Bei diesen 52 Patientinnen wurden wöchentlich etwa 3 Liter Plasma entnommen und durch die gleiche Menge an Plasma-Protein-Fraktion (PPF) und Fresh Frozen Plasma (FFP) ersetzt. Die Ig G- Konzentration sank im Durchschnitt um ca. 50% ab.

14 intensive Plasmapheresen wurden von Robinson et al. (15) durchgeführt. Bei einem durchschnittlichen Plasmaaustausch von 3.2 L in der Woche über einen Zeitraum von 13 Wochen wurde eine deutliche kontinuierliche Abnahme der Gesamtglobuline beobachtet. Die Substitution erfolgte mit PPF und geringfügig zusätzlichem FFP, da bei alleiniger Substitution mit FFP allergische Reaktionen beobachtet wurden.

Schließlich beschreibt auch Rock (16) 5 Fälle intensiver Austauschbehandlung, bei denen 1.5-2 L Plasma in der Woche entzogen und durch FFP ersetzt wurden. Unter dieser Behand-

lung wurde eine deutliche Reduzierung der Immunglobulinkonzentration gesehen.

Drei der englischen Arbeitsgruppen (4,15,16) haben eine Substitution mit PPF und/oder FFP durchgeführt. Dies entspricht bei einer wöchentlichen Substitution von 2-3 Litern PPF bzw. FFP und deren Gehalt an Ig G von 1 g/l lediglich 2-3g Ig G. Damit haben diese Arbeitsgruppen wesentlich weniger Ig G substituiert als wir es bei unseren Probandinnen gemacht haben. Unsere eigenen Ergebnisse sowie die in der Literatur beschriebenen Fälle zeigen somit, daß offenbar durch die Ig G-Substitution die Ig G-Abnahme unter dem intensiven Plasmaaustausch nicht verhindert werden kann. Dennoch wird dieser Ig G-Substitution ein wesentlicher Erfolg zugeschrieben, da auf diese Weise eine Hemmung der Antikörpersynthese erfolgt, d.h. ein "Rebound-Phänomen" vermieden wird (7,16).

Nicht so stark ausgeprägte Veränderungen wurden beim Ig A und beim Ig M beobachtet. Auch hier kam es in beiden Fällen zur Konzentrationsverminderung, die jedoch nur etwa die Hälfte der Ig G-Abnahme betrug. Auffällig ist beim Ig M der in Abb. 6c dargestellte Kurvenverlauf der Patientin Sc.L.. Bei dieser Patientin wurde eine sehr starke Abnahme beobachtet, wobei es nach über dreimonatiger Behandlung zu einem Wiederanstieg der Konzentration unter der intensiven Therapie kam. Eine Ursache für diese Veränderungen (z.B. Infekt) war nicht zu eruieren.

Über das Konzentrationsverhalten bei Ig A und Ig M unter intensiver Plasmapherese wurde bisher in der Literatur nicht berichtet. Die von uns beobachteten geringfügigen Abnahmen

bei diesen Immunglobulin-Klassen lassen sich mit der kurzen Halbwertszeit (5-6 Tage) erklären. Im Vergleich dazu hat das Immunglobulin G eine lange Halbwertszeit von 22 Tagen. Eine Zusammenstellung aller drei Immunglobulin-Werte bei zwei Probandinnen ist in den Abbildungen 8a und 8b dargestellt. Sie lassen einen weitestgehend ähnlichen Kurvenverlauf erkennen, d.h. deutliche Abnahme des Ig G, mäßige Abnahme der Immunglobuline A und M. Vergleicht man die mittleren Ausgangskonzentrationen mit den mittleren Konzentrationen am Ende der Austauschbehandlung, so ergibt sich für Ig G eine durchschnittliche Verminderung um 39.1 %, für Ig A und Ig M um 23.8 % bzw. 20.5 %.

Die bei allen Schwangeren beobachtete Hypalbuminämie besserte sich geringfügig im Verlauf der Therapie. Der leichte Anstieg der Albumin-Werte von durchschnittlich 25.1 g/l auf ca. 28 g/l kommt dadurch zustande, daß wir das jeweils entnommene Plasma durch die gleiche Menge 4 %-iger Albuminlösung ersetzten. Damit wurde den Frauen mehr Albumin zugeführt als ihnen entnommen worden war. Von den anderen Autoren liegen keine Angaben über die Albumin-Veränderungen unter intensiver Plasmapherese vor. Lediglich bei Clarke et al. (3) wird über eine deutliche Albuminverminderung berichtet. Da hier keine Substitution durchgeführt wurde und Albumin außerdem eine lange Halbwertszeit besitzt (19 Tage), war dies auch zu erwarten.

Wie die Abbildung 10 zeigt, beobachteten wir bei der Transferrin-Summenkurve initial eine leichte Abnahme der mittleren

Konzentration bis etwa zur 4. Behandlungswoche. Danach kommt es zu einem langsamen Anstieg, sodaß am Ende der Behandlung der Ausgangswert wieder erreicht ist. In Wirklichkeit handelt es sich jedoch um eine Abnahme der Transferrin-Werte, da beim Transferrin während der Gravidität eine deutliche Zunahme beobachtet wird (1,6,9,13,20). Diese Zunahme ist im III. Trimenon besonders ausgeprägt und wurde offensichtlich durch die intensiven Plasmapheresen verhindert. Von den anderen Autoren liegen weder Angaben über Transferrin, noch über Fibrinogen oder Antithrombin III vor bezüglich deren Verhalten unter intensiver Plasmapherese.

Ähnlich wie beim Transferrin beobachteten wir im Verlauf der Behandlung beim Fibrinogen (s.Abb. 11) keine wesentlichen Veränderungen. Die mittlere Fibrinogen-Konzentration beträgt 3-4 g/l. Auch hier handelt es sich in Wirklichkeit um eine Konzentrationsabnahme, denn in der Schwangerschaft findet man eine vor allem im III. Trimenon ausgeprägte Zunahme der Fibrinogenwerte (10,11,14,17), die wiederum durch den intensiven Plasmaaustausch verhindert wurde. Eine Substitution an Fibrinogen wurde nicht durchgeführt, offenbar tolerieren die Schwangeren die wöchentliche Entnahme von ca. 9-12g Fibrinogen sehr gut.

Über gefährliche Verminderungen der Antithrombin III-Konzentration durch intensiven Plasmaaustausch wurde von Brüster (2) und Sultan et al. (21) berichtet. Wir haben dies an unserem Krankengut nicht feststellen können. Die

Abbildung 12 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichung der Antithrombin III-Konzentration. Sieht man von gewissen Schwankungen ab, so findet man prinzipiell keine Veränderungen während der Therapie. Die bei nur wenigen Probandinnen photometrisch ermittelten Antithrombin III-Werte zeigten insgesamt eine gute Korrelation mit den in der Mancini-Technik erhaltenen Resultaten. Dies wurde bereits in der Literatur von Schrader und Mitarbeitern (18) berichtet. Uns erscheint der photometrische Test vor allem deshalb vorteilhaft, weil hier die in der Mancini-Technik einzuhaltende Diffusionszeit von 2 Tagen wegfällt und man somit eine gefährliche Antithrombin III-Verminderung sofort erkennen kann. Die Antithrombin III-Werte bei einer Probandin mit einer leichten Thrombose im linken Bein waren unauffällig, möglicherweise wurde ein steiler Konzentrationsabfall durch die hohe Sytheserate (Halbwertszeit 2-3 Tage) kompensiert. Andererseits müssen zur Entstehung einer Thrombose noch weitere Faktoren hinzukommen, die verminderte Antithrombin III-Konzentration ist nur eine von mehreren Auslösefaktoren.

7.0 Zusammenfassung

Bei 19 Frauen wurde eine intensive Plasmapherese durchgeführt. Verwendet wurde das Gerät Haemonetics Zellseparator Modell 30. Damit wurden wöchentlich 1.8-4.0 Liter Plasma entnommen. Der Einfluß dieser intensiven Plasmapherese auf die folgenden Parameter wurde untersucht: Immunglobuline: Ig G, Ig A, Ig M, Albumin, Transferrin, Fibrinogen und Antithrombin III.

Die Bestimmungen erfolgten in der Mancini-Technik (Radiale Immundiffusion) unter Verwendung von käuflich erworbenen Agar-Platten. Das zur Standardisierung des Tests erforderliche Kontrollserum bzw. -plasma wurde vom Hersteller geliefert. Auf diese Weise war es möglich, für die zu untersuchenden Parameter Normalwerte für Schwangere im II./III. Trimenon zu ermitteln.

Bei allen Probandinnen wurde eine deutliche Ig G-Abnahme beobachtet, die auch durch eine Ig G-Substitution nicht vermieden werden konnte. Geringere Verminderungen der Konzentration wurden bei Ig A und Ig M gesehen.

Die intensive Plasmapherese hat auch einen Einfluß auf die Albumin-Konzentration. Alle Schwangeren wiesen schon vor Beginn der Behandlung eine Hypalbuminämie auf, wie sie bereits im II. Trimenon bekannt ist. Nach jedem Plasmaaustausch wurde eine Substitution mit 4%-iger Albuminlösung durchgeführt. Dadurch konnte eine weitere Abnahme vermieden

werden, es kam sogar zu einem leichten Anstieg.

Keine Veränderungen wurden bei Transferrin, Fibrinogen und Antithrombin III gesehen. Tatsächlich kam es zu einer Abnahme an Transferrin und Fibrinogen, da die in der Schwangerschaft zu erwartende Zunahme ausblieb.

8.0 Literaturverzeichnis

1. T.Bothwell, R.Charlton, J.Cook, C.Finch:

   Plasma iron, in: Ironmetabolism in man
   Blackwell Scient. Publ., Oxford-London, 1979, 285-310

2. Brüster:

   Persönliche Mitteilungen, 1980

3. C.Clarke, J.Bradley, C.Elson, W.Donohoe, D.Lehane, N. Hughes-Jones:

   Intensive plasmapheresis as a therapeutic measure in rhesus-immunised women
   The Lancet 2, 1970, 793-798

4. I.Fraser, M.Bennett, J.Bothamley, G.Airth:

   Intensive antenatal plasmapheresis in severe rhesus isoimmunisation
   The Lancet 1, 1976, 6-8

5. H.Gerlach, H.-J.Genz:

   Antithrombin III-Bestimmungen in der Geburtshilfe und Frauenheilkunde
   Med. Laboratorium, Bd.33, Heft 9, 1980, 227-232

6. W.Gleichmann, G.Bachmann, H.Dengler, J.Dudeck:

   Effects of hormonal contraceptives and pregnancy on serum protein pattern
   Europ.J.clin.Pharmacol.5, 1973, 218-225

7. I.Hoppe, R.Malchus, R.Schwerdtfeger et al.:

   Plasmapheresetherapie der Rh-inkompatiblen Schwangerschaft?
   in: Kongressbericht der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion und Immunhämatologie, Linz, Mai 1980

8. R.Marx:

   Antithrombin III: praktische Bedeutung und neues, therapeutisches Prinzip
   Therapiewoche 31, 1981, 4295-4307

9. H.Mendenhall:

Serum protein concentrations in pregnancy
Americ.J.Obstet.Gynec. 106, 1970, 388-399

10. R.Oliver, B.Patterson, J.Puls:

Thrombin clottable determination of plasma fibrinogen in pregnancy
Obstet. and Gynec. 47, 1976, 299-303

11. E.Petri:

Blutgerinnung und Fibrinolyse, in: Physiologie der Schwangerschaft, Hrsg.: V.Friedberg, G.H.Rathgen
Thieme Verlag, Stuttgart, 1980, 68-72

12. Plasmapheresis:

Federal Register 38, 19366
(No. 139, July 20, 1973)

13. G.H.Rathgen:

Plasmaproteine, in: Physiologie der Schwangerschaft Hrsg.: V.Friedberg, G.H.Rathgen
Thieme Verlag, Stuttgart, 1980, 180-199

14. P.Reboud, J.Groulade, P.Groslambert, M.Cololmb:

The influence of normal pregnancy and the post partum state on plasma proteins and lipids
Americ.J.Obstet.Gynec. 86, 1963, 820-828

15. E.Robinson, L.Tovey:

Intensive plasmaexchange in the management of severe Rh disease
Brit. Journ. Haematol. 45, 1980, 621-631

16. G.A.Rock et al.:

Plasma exchange in the treatment of rhesus hemolytic disease: review
Canadian Red Cross Transfusion Service, Ottawa, 1981, 211-225

17. K.Schander, H.Egli:

Veränderungen der Blutgerinnung und Fibrinolyse in der Schwangerschaft

Gynäkologe 2, 1970, 158-163

18. J.Schrader, H.Köstering, C.Züchner, H.Kaiser, F.Scheler:

Antithrombin III-Bestimmung im Schnelltest: Ein Vergleich mit Partigen-Platten und einem chromogenen Substrat

Lab. med. 5, 1981, 211-218

19. H.Schwarz, W.Stein, R.Schumann, R.Gerner, E.Halberstadt:

Vergleichende Untersuchungen von Proteinen bzw. Globulinen im Serum und Fruchtwasser bei normaler und gestörter Gravidität

Arch. Gynäk. 224, 1977, 134-135

20. W.H.Stimson:

Studies on the changes in the concentration and total mass of individual serum proteins during late pregnancy

Clin. Biochem. 5, 1972, 3-12

21. Y.Sultan, A.Bussell, P.Maisonneuve, M.Poupeney, X.Sitty, P.Gajdos:

Potential danger of thrombosis after plasma exchange in the treatment of patients with immune disease

Transfusion 19, No.5, 1979, 588-593

22. G.Weenink, P.Treffers, L.Kahle, J.Cate:

Antithrombin III in normal pregnancy

Thrombosis research 26, 1982, 281-287

23. D.Winterhoff, R.Kramann:

Immunglobuline G,A und M im Serum von Schwangeren

Klin.Wochenschrift, 48.Jg., Heft 4, 1970, 199-200

24. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer:

Richtlinien für Plasmapheresen, in: Richtlinien zu Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion

Dt. Ärzte-Verlag, Köln, 1980, 49-59

An dieser Stelle möchte ich Herrn
Prof. Dr. med. S. Seidl für die
Überlassung des Themas sowie für
die freundliche Unterstützung bei
der Durchführung der Arbeit danken.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

"Der Einfluß der intensiven Plasmapherese auf verschiedene Plasmaproteine und Gerinnungsfaktoren im Serum schwangerer Frauen"

in dem Institut für Immunhämatologie und dem Blutspendedienst Hessen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. S. Seidl ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Langenselbold, den 30. 3. 1983

Lebenslauf

Am 2.10.1959 wurde ich als Sohn des Postbeamten Herbert Mikulasch und seiner Ehefrau Elisabeth Mikulasch, geb. Diwischek in Rothenbergen geboren.

Am 1.4.1966 wurde ich in die Grundschule Langenselbold eingeschult. Im August 1969 trat ich in das Gymnasium Hohe Landesschule in Hanau ein. Dort legte ich am 12.12.1977 die Abiturprüfung ab.

Im April 1978 begann ich das Studium der Medizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 18.3.1980 und den 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 26.3.1981.

Im Oktober 1980 begann ich im Institut für Immunhämatologie und im Blutspendedienst Hessen an meiner Dissertation zu arbeiten. Den 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung absolviere ich im August 1983, anschließend das Praktische Jahr im Stadtkrankenhaus Hanau.

Langenselbold, den 30.3.1983

Norbert Mikulasch

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353